

Aminomethylierungen von Aromaten mit α -halogenierten Aminen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

1966

Vorgelegt von
Dietrich Eichler
aus Neustrelitz/Meckl.

Marburg 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554417_0101

Aminomethylierungen von Aromaten mit α -halogenierten Aminen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn



Vorgelegt von
Dietrich Eichler
aus Neustrelitz/Meckl.

Marburg 1966



Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg/Lahn als

Dissertation angenommen am 24. 1. 1966

Tag der mündlichen Prüfung am 30. 4. 1966

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Dimroth

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

THEORETISCHER TEIL

	Seite
A) <u>Einleitung</u>	11
B) <u>Hauptteil</u>	13
I) <u>Aminomethylierungen von Aromaten mit bekannten α-halogenierten Aminen:</u>	
1) Umsetzungen mit Natriumsalzen von Phenol-carbonsäure-estern	14
2) Umsetzungen mit Phenol-äthern	15
3) Umsetzungen mit N-Methylanilin	24
4) Darstellung monotertiärer Salze mit 2,4,6-trisubstituierten N-Methylanilinen	34
5) Isolierung unsymmetrischer Aminale und ihre Umlagerung in die symmetrischen Produkte	39
6) Versuche zur Synthese einiger phenyl-substituierter, symmetrischer Aminale	45
II) <u>Darstellungen und Umsetzungen α-halogener, aromatischer Amine:</u>	52
1) Versuche mit N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin	53
2) Spaltung eines unsymmetrischen Aminals mit organischen Säurechloriden	57
3) Spaltung eines symmetrischen Aminals mit Benzoylchlorid	61
4) Darstellung von N,O-Acetalen aromatischer Amine	64

5) Spaltung von N,O-Acetalen mit Acetylchlorid	72
6) Versuche zur Isolierung und Identifizierung der α -halogenierten Amine	73
7) Umsetzung mit Dimethylanilin	78
8) Umsetzungen mit wasserfreier Blausäure	80
9) Umsetzungen mit β -Diketonen	83
C) <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	87

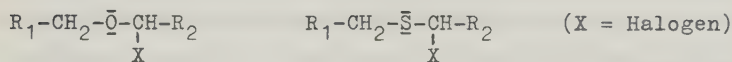
EXPERIMENTELLER TEIL

	Seite
3-Hydroxy-4-piperidinomethyl-benzoesäure-methylester (III)	91
3-Piperidinomethyl-4-hydroxy-benzoesäure-methylester (IV)	93
Umsetzung von Anisol mit N-Brommethyl-piperidin	94
Umsetzung von Brenzkatechin-dimethyläther mit N-Chlormethyl-morpholin	94
N-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-pyrrolidin (XI)	95
N-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-morpholinium-bromid (XII)	96
Konstitutionsaufklärung von N-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-morpholinium-bromid (XII)	97
N-(2,4,6-Trimethoxy-benzyl)-pyrrolidinium-chlorid (XVI)	98
Umsetzung von N-Chlormethyl-piperidin mit Lithium-N-methylanilid (XXXIII)	99
N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-piperidinium-chlorid (XXXV)	100
N ⁺ -(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-pyrrolidinium-chlorid (XXXVI)	101
N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-piperidinium-chlorid (XXXVII)	102
N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-pyrrolidinium-chlorid (XXXVIII)	104
N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-morpholinium-chlorid (IXL)	105
Symmetrisierung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL) in Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) und Bis-piperidino-methan	106

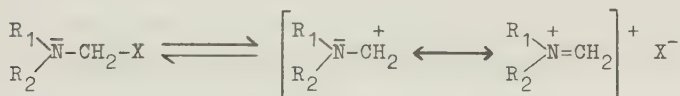
Symmetrisierung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-pyrrolidino-methan (XLII) in Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) und Bis-pyrrolidino-methan	107
Symmetrisierung von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-pyrrolidino-methan (XLIII) in Bis-(N-methyl-2,4,6-trimethylanilino)-methan (XLIV) und Bis-pyrrolidino-methan	109
Versuch zur Kondensation von N-Methyl-2,4,6-trichloranilin mit Formaldehyd	110
N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-acetonitril (XLV) nach Mannich	111
N-2,4,6-Trichlorphenyl-glycin (XLVI)	112
Spaltung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL) mit Benzoylchlorid	113
Spaltung von Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) mit Benzoylchlorid	115
N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen-methyläther (LIII)	117
N-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen-methyläther (LIV)	118
N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI)	119
N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethylphenyl-amin (LV)	121
N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-acetonitril (LVIII)	122
N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-acetonitril (XLV)	123
Umsetzung von N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI) mit Dimethylanilin	125
1,3-Dioxo-2,2-phenyl-(N-methyl-2',4',6'-trichloranilinomethylen)-hydrinden (LXI)	126
1,3-Dioxo-2,2-methyl-(N-methyl-2',4',6'-trimethylanilinomethylen)-hydrinden (LXII)	127

Theoretischer Teil

Im Gegensatz zu den α -halogenierten Äthern und Thioäthern, die eine kovalente Kohlenstoff-Halogen-Bindung enthalten,



zeichnen sich die " α -halogenierten Amine", bei denen ein Halogenatom X in α -Stellung zu einem tertiären, aliphatischen Stickstoffatom steht, durch salzartige Struktur aus. H.BÖHME und Mitarbeiter¹⁾ formulierten diese Verbindungen als Carbenium-Immonium-Salze. Die Bezeichnung " α -halogeniertes Amin" ist somit streng genommen nicht richtig; aus Gründen der Einfachheit und der Analogie zu den oben erwähnten Verbindungsklassen soll dieser Begriff jedoch beibehalten werden.



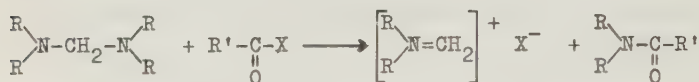
Verbindungen dieser Art scheinen von J.v.BRAUN und E.RÖVER²⁾ bei der Spaltung von Tetraalkyl-diamino-methan-Abkömmlingen mit Bromcyan synthetisiert worden zu sein, ohne daß der chemische Bau richtig erkannt wurde. Ihre Darstellung und Isolierung gelang dann erstmals H.BÖHME und E.MUNDLOS³⁾ durch Spaltung von Bis-dialkylamino-

1) H.BÖHME, E.MUNDLOS u. O.-E.HERBOTH, Chem.Ber. 90, 2003 (1958)

2) Ber.dtsch.chem.Ges. 36, 1196 (1903)

3) D.B.P. 951269 v. 27.8.1954, Farbwerke Hoechst AG.

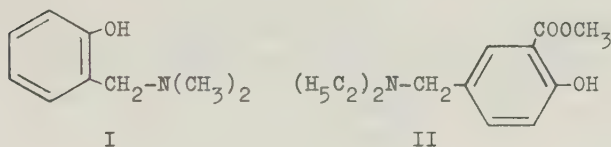
methanen mit Chlor. Die Gewinnung der sich von aliphatischen Aminen ableitenden Carbenium-Immonium-Salze wurde in einer Reihe von weiteren Arbeiten⁴⁻⁷⁾ verbessert. Die heute meist angewandte Methode zur Bildung der α -halogenierten Amine in analysenreiner Form und in fast quantitativer Ausbeute besteht in der Spaltung von Bis-dialkylamino-methanen (Aminale) oder den entsprechenden α -Aminoäthern (N,O-Acetale) mit organischen Säurehalogeniden^{6,7)}:



Bei der Untersuchung der Reaktionskinetik der MANNICH-Reaktion wurde von zahlreichen Forschern das Auftreten der Carbenium-Immonium-Ionen als aminomethylierende Zwischenstufe postuliert⁸⁻¹¹⁾. Die in Substanz dargestellten Salze zeichnen sich durch große Reaktionsfähigkeit aus, so daß sie als gut geeignete Ausgangsprodukte für die Aminomethylierung in der präparativen, organischen Chemie häufig Verwendung finden.

-
- 4) H.BÖHME, W.LEHNERS u. G.KEITZER, Chem.Ber. 91, 340 (1958)
 - 5) H.BÖHME u. H.ELLENBERG, Chem.Ber. 92, 2976 (1959)
 - 6) H.BÖHME u. K.HARTKE, Chem.Ber. 93, 1305 (1960)
 - 7) K.HARTKE, Diss. Marburg 1959
 - 8) H.HELLMANN, Angew.Chem. 65, 473 (1953)
 - 9) H.HELLMANN u. G.OPITZ, Angew.Chem. 68, 265 (1956)
 - 10) E.C.WAGNER, J.org.Chemistry 19, 1862 (1954)
 - 11) E.R.ALEXANDER u. E.J.UNDERHILL, J.Amer.chem.Soc. 71, 4014 (1949)

Mit nucleophilen CH-aciden und NH-aciden Komponenten setzen sich die α -halogenierten Amine zu den entsprechenden MANNICH-Basen um. Mit aromatischen tertiären Aminen oder aromatischen Hydroxyverbindungen tritt Aminomethylierung des Kerns ein, eine Reaktionsweise, die in Analogie zur Kupplung der Diazoniumsalze¹²⁾ steht. Gebildet werden dabei Produkte, die teilweise auch durch MANNICH-Kondensation zugänglich sind, wie beispielsweise 2-Dimethylaminomethyl-phenol (I); ebenfalls konnte in entsprechender Weise Salicylsäure-methylester mit Diäthyl-chlormethyl-amin gekuppelt werden:



I. Aminomethylierungen von Aromaten mit bekannten α -halogenierten Aminen

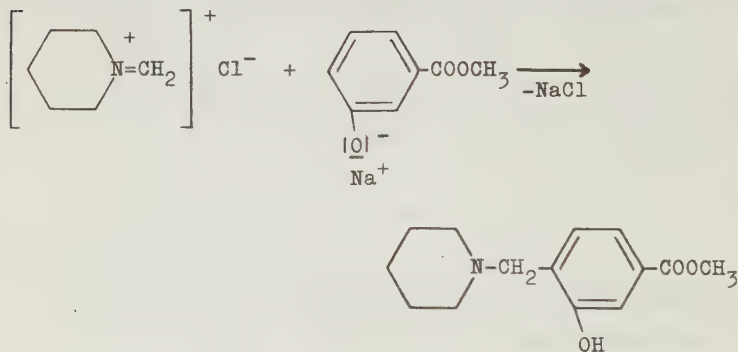
M.SIDKY¹³⁾ hatte versucht, durch MANNICH-Reaktion Aminomethyl-derivate der Oxybenzoesäure-ester darzustellen; das gelang ihm nur bei den p-Oxybenzoesäuren und ihren Alkylestern. Die Ester der entsprechenden o- und m-Säuren wurden nicht beschrieben, da sie nur in niedriger Ausbeute und zusammen mit Nebenprodukten angefallen

12) H.BÖHME, E.MUNDLOS, W.LEHNERS u. O.-E.HERBOTH, Chem.Ber. 90, 2008 (1957)

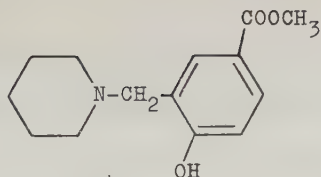
13) M.SIDKY, Arzneim.Forsch. 11, 85 (1961)

waren. Es sollte daher versucht werden, ob α -halogenierte Amine auch mit den anderen Hydroxybenzoesäuren entsprechend der Salicylsäure reagierten.

Versetzte ich das Natriumsalz des m-Hydroxybenzoesäure-methylesters mit N-Chlormethyl-piperidin in Acetonitril und erhitzte einige Stunden bei 50°C , so war Natriumchlorid ausgefallen, und die Base III konnte an der Ölpumpe als schwach braun gefärbte, viskose Flüssigkeit beim Sdp. 0,05: $167-170^{\circ}\text{C}$ überdestilliert werden. Ihr kommt wahrscheinlich folgende Struktur zu:



Der Beweis dieser Konstitution durch oxydativen Abbau der Piperidinomethylgruppe war nicht möglich, da die entstehende Phenol-dicarbonsäure decarboxyliert. In entsprechender Weise konnte auch der 3-N-Piperidinomethyl-4-hydroxybenzoesäure-methylester (IV) dargestellt werden:

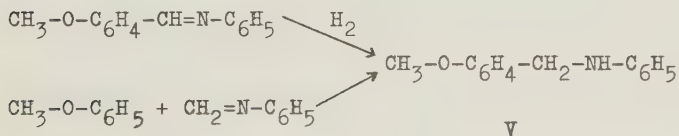


IV

Beide Produkte zeichnen sich durch eine intensive Färbung mit Eisen-(III)-chlorid-Lösung aus.

Durch Mesomerie vermögen die Phenolate im Benzolring ein Kohlenstoffatom mit höherer Elektronendichte auszubilden, an dem das Carbenium-Immonium-Ion angreifen kann. Es liegt eine elektrophile, aromatische Substitution vor, und die Reaktion tritt umso leichter ein, je größer die negative Ladung am Kohlenstoff ist.

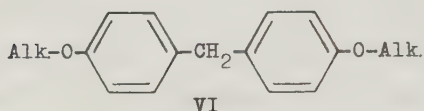
Auf Grund dieser Überlegungen sollten die reaktions-trägen Phenoläther sehr viel schwieriger in die Aminomethyl-derivate zu überführen sein. Diese Verbindungen sind bisher nur in wenigen Arbeiten beschrieben worden. O.FISCHER¹⁴⁾ stellte N-(p-Methoxybenzyl)-anilin (V) durch Reduktion von p-Methoxy-benzalanilin mit Wasserstoff her:



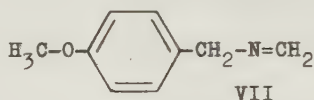
Ebenfalls ist die Synthese von V durch Umsetzung von Anisol mit Formaldehydanilin in stark saurem Medium

14) Ber.dtsch.chem.Ges. 19, 748
Liebigs Ann.Chem. 241, 328

(etwa 80-prozent. Schwefelsäure bei 0° C) möglich¹⁵⁾, doch entstehen unter diesen Bedingungen bereits Methylen-bis-phenoläther (VI) als Nebenprodukte:

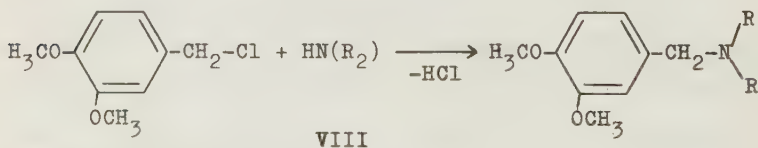


Aus Ammoniumchlorid, Trioxymethylen und Anisol konnte in jüngerer Zeit N-(p-Methoxybenzyl)-formaldimin¹⁶⁾ (VII) durch Erhitzen bei 77° C erhalten werden:



In den erwähnten Arbeiten gelangten außer Ammoniak lediglich primäre Amine zur Umsetzung.

Um zu tertiären Aminen zu gelangen, wandten Z.ARNOLD und K.HEJNO¹⁷⁾ verschiedene Methoden an. 3,4-Dimethoxybenzylamine (VIII) entstanden bei der Reaktion von 3,4-Dimethoxy-benzylchlorid mit sekundären, aliphatischen Aminen nach folgender Gleichung:

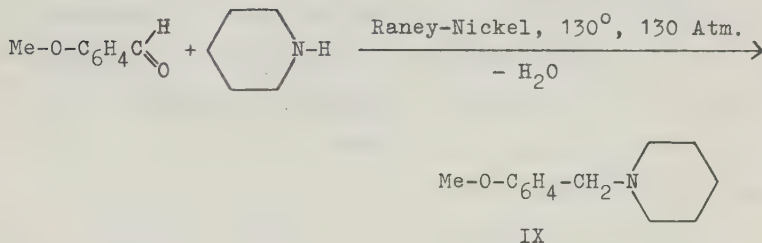


15) P.FRITSCH, Liebigs Ann.Chem. 315, 138 (1901)

16) H.D.HARTOUGH u. J.J.DICKERT jr., Amer.Pat. 2582867 (1948) Secony-Vacuum Oil Co.; Chem.Zbl. 125, 4948 (1954)

17) Z.ARNOLD u. K.HEJNO, Chem.Listy 47, 601 (1953) Chem.Zbl. 126, 4829 (1955)

Weiterhin wurde eine Anzahl substituierter Benzylpiperidine¹⁸⁾ (IX) beschrieben, wobei nach verschiedenen Verfahren gearbeitet wurde und mono-, di- und trisubstituierte, aromatische Äther als Umsetzungsprodukte dienten, z. B.:



Wie aus dieser Arbeit zu ersehen ist, schließt die Synthese der substituierten Benzaldehyde, Benzylalkohole und der entsprechenden Benzylchloride einen erheblichen Zeit- und Arbeitsaufwand ein. So mußten teilweise mehrere Zwischenstufen isoliert werden, oder die Reaktion trat erst bei hohem Druck und hoher Temperatur ein. Sollten die α -halogenierten Amine sich mit den Phenoläthern umsetzen, so wäre dies sicherlich eine einfachere Methode, um Aminoalkylderivate aromatischer Äther zu gewinnen.

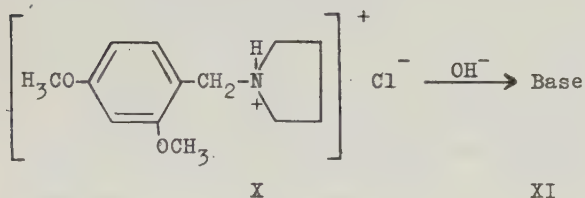
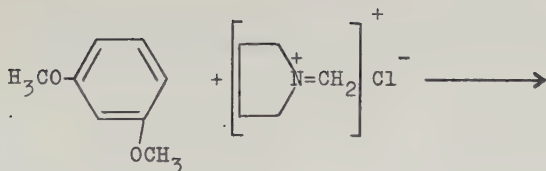
Negativ verliefen Versuche, Anisol oder Nerolin mit N-Chlormethyl-morpholin, N-Chlormethyl-piperidin und N-Brommethyl-piperidin durch Erhitzen in Acetonitril

18) K.HEJNO u. Z.ARNOLD, Chem.Abstr. 49, 322 (1955)

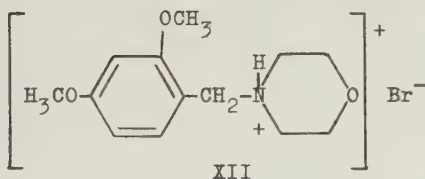
zur Reaktion zu bringen. Auch beim Veratrol gelang keine Aminomethylierung, wenn zunächst mehrere Stunden auf 50°C und danach unter Rückfluß erhitzt worden war. Entscheidend dürfte sein, daß sich die zweite Methoxygruppe in o-Stellung zur ersten befindet und daher nicht die gleichen Kohlenstoffatome im Benzolring aktiviert wie die erste. Auch die Wiederholung der oben geschilderten Versuche mit einem Zusatz von Aluminiumchlorid als Katalysator, das im Sinne einer FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion den elektrophilen Angriff des Carbenium-Immonium-Ions hätte begünstigen können, verlief erfolglos. Wahrscheinlich wurde auch bei allen diesen Umsetzungen mit $60-80^{\circ}\text{C}$ die notwendige Umsetzungstemperatur nicht erreicht. Höher durfte jedoch nicht erwärmt werden, da sich die α -halogenierten Amine dann zersetzten.

Es sollten nun Phenoläther eingesetzt werden, deren Methoxygruppen in m-Stellung zueinander standen, so daß damit die o- und p-ständigen Kohlenstoffatome aktiviert waren und der nucleophile Charakter stärker ausgebildet war.

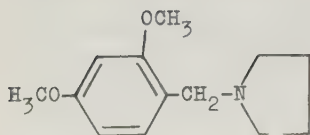
Nach zweistündigem Erhitzen von Resorcin-dimethyläther mit N-Chlormethyl-pyrrolidin erhielt ich nach dem basischen Aufarbeiten tatsächlich N-(2,4-dimethoxybenzyl)-pyrrolidin (XI), das bei $117^{\circ}/10^{-1}$ Torr als farbloses Öl überdestillierte:



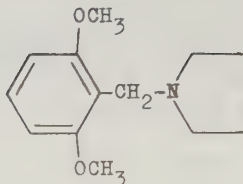
In analoger Weise ließ sich auch N-(2,4-Dimethoxybenzyl)-morpholin herstellen; die Base wurde durch Zugabe von Bromwasserstoff in das Salz (XII) übergeführt:



Während Z.ARNOLD und K.HEJNO¹⁸⁾ 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (Resorcyaldehyd) als Ausgangssubstanz wählten und so das reagierende Kohlenstoffatom am Kern bereits festgelegt war, konnte hier außer der oben formulierten Möglichkeit die Reaktion auch in 2-Stellung eingetreten sein. Die folgenden beiden isomeren Strukturen mußten deshalb diskutiert werden:

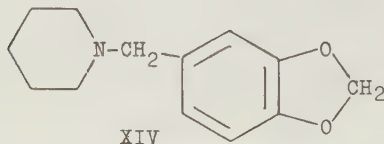


XI



XIII

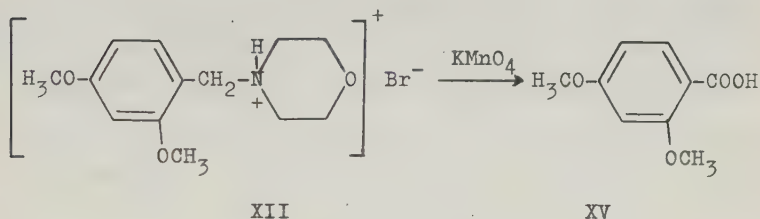
Eine relativ einfache Methode, dieses Problem zu lösen, schien darin zu bestehen, durch oxydativen Abbau die Aminomethylgruppe in die Carboxylgruppe zu überführen, wobei die α - bzw. β -Resorcyssäure entstehen sollte. Eine entsprechende Vorschrift fand ich in der Arbeit von Z.ARNOLD und K.HEJNO¹⁷⁾, die Piperidinomethyl-piperonal (XIV) abgebaut hatten.



XIV

Ich erhitzte eine wäßrige Lösung von XII mit einer alkalischen Kaliumpermanganatlösung bis zu deren Entfärbung. Beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure fielen farblose Kristalle aus, die, aus siedendem Wasser umkristallisiert, zwischen 108-109° schmolzen.

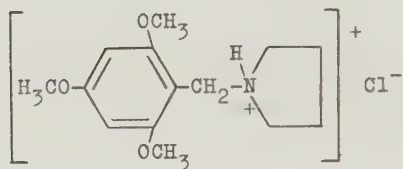
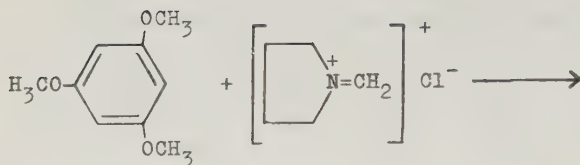
Der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe von β -Resorcylsäure¹⁹⁾ (XV) zeigte keine Depression,



womit die Konstitution zugunsten der Formel XI bewiesen war.

Es war anzunehmen, daß sich auch Phloroglucin-trimethyläther leicht aminomethylieren lassen würde. Schon beim Zusammengeben mit einer Lösung von N-Chlor-methyl-pyrrolidin in Acetonitril trat schwache Erwärmung ein. Ich erhitzte zwei Stunden auf 50° C und anschließend eine Stunde zum Sieden. Nach dem Abdampfen des Acetonitrils hinterblieb ein bräunliches Öl, das erst nach mehreren Tagen zu kristallisieren begann. Daher wurde die Base in ihr Hydrochlorid übergeführt; das entstandene 2,4,6-Trimethoxybenzyl-pyrrolidinium-chlorid (XVI) stellte farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 161° C dar:

19) F. TIEMANN u. A. PARRISIUS, Chem. Ber. 13, 2370 (1880)



XVI

Waren bei den eben beschriebenen Versuchen die Hydroxygruppen veräthert, so sollte nun von einer Substanz ausgegangen werden, deren Hydroxygruppen verestert waren. Es konnten aber auch nach längerem Erhitzen von Resorcin-diacetat mit N-Chlormethyl-piperidin in Acetonitril die erwarteten Reaktionsprodukte nicht isoliert werden; die Ausgangsstoffe wurden vielmehr zurückgewonnen, indem sich beim alkalischen Ausschütteln zusätzlich Bis-piperidino-methan gebildet hatte. Berücksichtigt man, daß durch die stark elektronenziehende Wirkung der Acetylgruppen keine negative Ladung in den Benzolkern induziert wird, so ist das Versuchsergebnis verständlich.

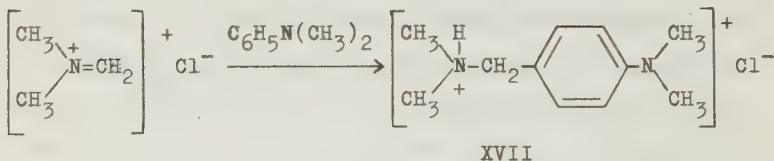
Nachdem somit gezeigt worden war, daß die Kupplung von Carbenium-Immonium-Salzen mit Phenoläthern in Abhängigkeit von Art und Stellung der Substituenten am Benzolkern eintritt, möge im Folgenden ein Vergleich mit dem Reaktionsverhalten der Diazoniumsalze angestellt werden. Bereits früher war auf die analogen Reaktionen der α -halogenierten Amine zu den Diazoniumsalzen hingewiesen worden, die beide mit Phenolen oder aromatischen, tertiären Aminen eingehen. Phenoläther können ebenfalls mit einer Anzahl von Diazoniumverbindungen zu Azokörpern zusammentreten²⁰⁾. Das relativ reaktionsträge Benzol-diazonium-chlorid setzt sich nicht oder nur äußerst langsam mit Anisol, Phenetol oder Brenzkatechin-dimethyläther um; auch die Diacetylverbindung des Resorcins erwies sich als zu reaktionsträge. Dagegen reagieren Diazoniumverbindungen mit stark elektronenziehenden Substituenten bereits leichter mit den drei oben erwähnten Äthern. Die Kupplungsfähigkeit wird aber gesteigert, wenn elektronenliefernde Reste wie Alkoxygruppen oder Alkylgruppen²¹⁾ in den Äther eingeführt werden; das trifft allerdings nur zu, wenn diese in m-Stellung zueinander stehen. Resorcin-dimethyläther kuppelt leicht, während sich Phloroglucin-trimethyläther als der reaktionsfähigste Vertreter auszeichnet. Diese Übersicht zeigt, daß auch bei den Phenoläthern ein analoges Verhalten

20) K.H.MEYER u. S.LENHARDT, Liebigs Ann.Chem. 398, 74 (1913)
K.H.MEYER, A.IRSCHICK u. H.SCHLÖSSER, Chem.Ber. 47,
1741 (1914)

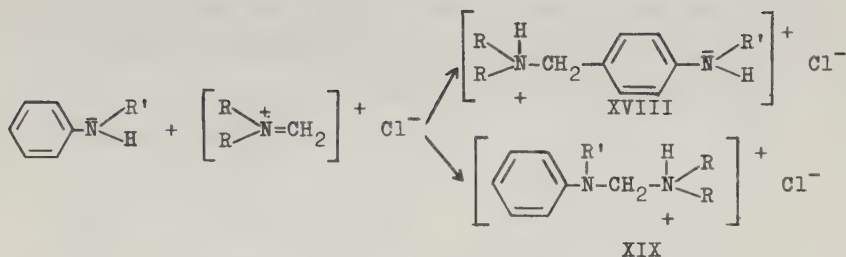
21) K.v.AUWERS u. F.MICHAELIS, Chem.Ber. 47, 1275 (1914)

zwischen den Carbenium-Immonium- und den Diazoniumsalzen zu beobachten ist, obwohl letztere in ihrer Reaktivität überlegen sein sollten.

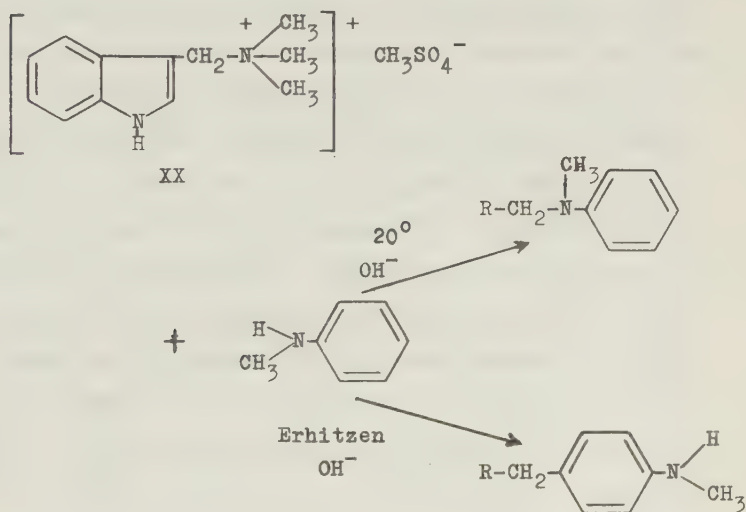
Als Nächstes untersuchte ich die Aminomethylierung von aromatischen Aminen näher. Die Kupplung von α -halogenierten, aliphatischen Aminen mit Dialkylanilinen¹²⁾ führte zu den entsprechenden p-Dialkylamino-benzylaminen; aus Chlormethyl-dimethylamin und N,N-Dimethylanilin wurde beispielsweise das Hydrochlorid des Dimethyl-p-dimethylamino-benzylamins (XVII) auf diesem Wege synthetisiert:



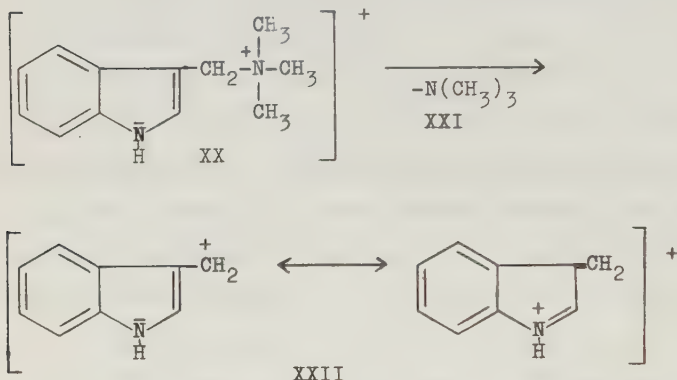
Mit Dimethyl- oder Diäthylanilin als Reaktionspartner konnte die Aminomethylierung nur am Kern eintreten. Anders vermochte die Umsetzung jedoch zu verlaufen, wenn an Stelle des tertiären Amins ein sekundäres verwendet wurde. Das α -halogenierte Amin vermag dann nicht nur in p-Stellung zu koppeln, sondern es besteht auch die Möglichkeit einer Umsetzung am Stickstoff unter Bildung des Hydrochlorids eines unsymmetrischen Amins (XIX):



Ohne Zweifel dürfte XVIII stabiler als XIX sein. Eine weitere Möglichkeit bestünde darin, daß sich die Base von XIX in die von XVIII im Sinne einer HOFMANN-MARTIUS-Umlagerung umwandelt. Ähnliche Reaktionen wurden von J.THESING u. H.MAYER²²⁾ genauer untersucht, die quartäre Salze des Gramins (XX) mit sekundären, aromatischen Aminen zur Umsetzung brachten: (R-H = Indol)



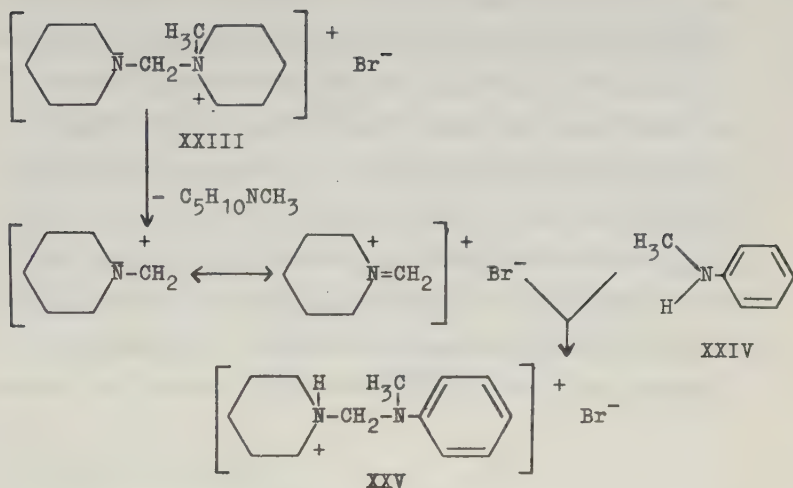
Bei der Zersetzung des quartären Salzes XX wird Trimethylamin (XXI) frei, und es entsteht dabei das folgende elektrophile Agens XXII:



Das Skatylum-Ion (XXII) kann als Carbenium-Immonium-Ion formuliert werden; daher wären analoge Reaktionen wie bei den α -halogenierten Aminen möglich.

Untersuchungen in dieser Richtung haben bereits H.BÖHME und N.KREUTZKAMP²³⁾ ausgeführt, indem sie die Solvolyse von N-Methylenpiperidino-N-methyl-piperidinium-bromid (XXIII) mit N-Methylanilin (XXIV) durchführten. Das in erster Stufe entstehende Carbeniumion sollte mit N-Methylanilin (XXIV) unter Bildung von XXV reagieren, aus dem bei Aufarbeiten in alkalischem Milieu N-Methylanilino-piperidino-methan (XXVI) zur Isolierung kam:

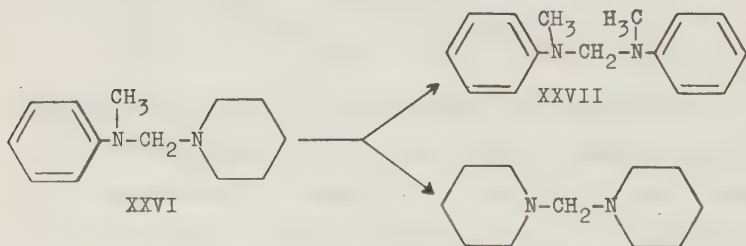
23) S.-B. Ges.Beförd.ges.Naturwiss. Marburg 76, 3 (1953)



Dabei wurde so verfahren, daß das monoquartäre Salz unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit durch Schütteln in N-Methylanilin (XXIV) gelöst wurde. Aus der klaren Lösung konnten durch Zugabe von Äther Kristalle abgeschieden werden, die unter Luftabschluß abgetrennt wurden. Aus dem Kristallgemisch wurden die Basen durch Lauge in Freiheit gesetzt und der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei N-Methylpiperidin, N-Methylanilin und N-Methylanilino-piperidino-methan (XXVI) isoliert wurden. Dasselbe Ergebnis lieferte die Destillation der Mutterlauge.

Durch Nacharbeiten der Vorschrift versuchte ich auf demselben Wege zu dem unsymmetrischen Aminoal XXVI zu gelangen. Die durch Zugabe von Äther ausgeschiedenen Kristalle hinterließen jedoch nach dem Aufarbeiten mit Lauge und dem

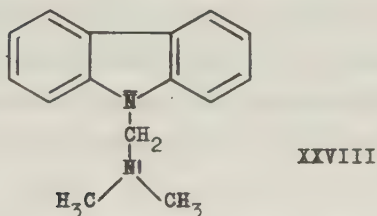
anschließenden Eindampfen der ätherischen Lösung keinen Rückstand. Ich schloß daraus, daß N-Methylpiperidin vorgelegen hatte, das wasserlöslich ist und damit in der wäßrigen Phase verblieben war; hierauf deutete auch die argentometrische Titration der Bromidionen des Salzes. Beim Aufarbeiten der Mutterlauge destillierte zunächst überschüssiges N-Methylanilin (XXIV) über, sodann als weitere Fraktion Bis-piperidino-methan und schließlich Bis-N-methylanilino-methan (XXVII). Es hinterblieb ein dunkles Harz.



N-Methylanilino-piperidino-methan (XXVI), für das ein Sdp.₂₅: 165-170° C (unter geringer Zersetzung) angegeben wurde, konnte ich somit nicht isolieren. Der Zusatz "unter geringer Zersetzung" deutet bereits darauf hin, daß die Substanz thermolabil zu sein scheint. In Anbetracht der Erfahrungen, die in einer späteren Arbeit²⁴⁾ von unsymmetrischen Aminen gemacht wurden, mußte es sowieso überraschen, daß das Reaktionsprodukt bei so hohen Temperaturen

24) H.BÖHME u. F.EIDEN, Chem.Ber. 89, 2873 (1956)

destillierbar war. Unsymmetrische Methylen-diamin-Derivate, die durch Kondensation von Piperidino-methanol mit Dibenzyl- oder Dimethylamin gewonnen wurden, sind nämlich relativ unbeständig und lagern sich teilweise bereits bei Raumtemperatur in die symmetrischen Aminale um. Dies dürfte auch der Grund dafür sein, daß derartige unsymmetrische Aminale bisher relativ selten beschrieben wurden. Eine recht beständige Verbindung scheint das von I.R.FELDMANN und E.C.WAGNER²⁵⁾ aus Tetramethyl-diaminomethan und Carbazol erhaltene Produkt XXVIII zu sein,



während R.G.KOSTJANOVSKIJ und O.A.PAN'SIN²⁶⁾ zum ersten Mal N-Piperidino-carbinol (XXIX) in kristalliner Form synthetisierten und dieses mit Äthylenimin (XXX) in Äthylenimino-N-methylen-piperidin (XXXI) überführten.

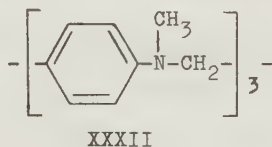


25) J.org.Chemistry, 7, 31 (1942)

26) Izv.Akad. SSSR. 1963, Nr.1, S. 182-186
ref. in Fortschrittsber. Bayer 1940 (1963)

M.ZIEF und J.P.MASON²⁷⁾ setzten Hydroxymethylamine mit aliphatischen Aminen um, auch mit Anilin und Toluidin als primären, aromatischen Aminen erhielten sie die erwarteten Endprodukte. Ausgehend von N-Methylanilin (XXIV) konnten sie jedoch das unsymmetrische Aminoal nicht fassen; die Destillation lieferte als einheitliche Substanz nur Bis-morpholino-methan.

W.LEHNERS²⁸⁾, der N,N-Dimethylanilin mit α -halogenierten Aminen gekuppelt hatte, versuchte in ähnlicher Weise auch N-Methylanilin (XXIV) zur Reaktion zu bringen. Das Endprodukt war eine braune, feste Substanz, vermutlich polymerer Anhydro-p-methylamino-benzylalkohol²⁹⁾ (XXXII), der aus molaren Teilen N-Methylanilin und Formaldehyd entsteht und dem nach J.THESING und Mitarbeitern³⁰⁾ die Formel XXXII zukommt:



Ich wiederholte den Versuch von W.LEHNERS, indem ich N-Chlormethyl-piperidin, in Acetonitril suspendiert, mit der äquivalenten Menge N-Methylanilin (XXIV) unter Rückfluß erhitze; das Ergebnis entsprach seinen Angaben.

27) J.org.Chemistry 8, 1 (1943)

28) Diss. Marburg, 1955

29) P.FRIEDLÄNGER, Mh.Chem. 23, 987 (1902)

30) J.THESING, H.ZIEG u. H.MAYER, Chem.Ber. 88, 1982 (1955)

Die Reaktion setzt bereits bei normaler Temperatur ein, wie ich feststellte, als ich N-Chlormethyl-piperidin mit einem etwa 5-molaren Überschuß von N-Methylanilin (XXIV) schüttelte. Unter Erwärmung entstand eine schwach getrübbte Lösung. Nach zwei Stunden wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert, das Lösungsmittel am Umlaufverdampfer entfernt und überschüssiges N-Methylanilin (XXIV) im Vakuum abdestilliert. Die zurückbleibende, viskose Flüssigkeit sollte nun, an der Ölpumpe destilliert, das Reaktionsprodukt ergeben. Es wurde jedoch wiederum keine einheitliche Fraktion erhalten, sondern als Rückstand ein dunkles Harz, das positive Formaldehydreaktion zeigte.

Um die Zersetzungsgeschwindigkeit zu vermindern, wurde beim nächsten Versuch mit Methanol/Trockeneis gekühlt und die Umsetzung bei -20° C wiederholt. Bei der Destillation der Base stieg die Siedetemperatur bis auf $110^{\circ}/0,05$ Torr an. Während nun die ersten Tropfen übergingen, sank die Temperatur langsam bis auf etwa 60° C ab, und es destillierte nun Bis-piperidino-methan über, das ebenfalls aus dem Kondensat in der Kältefalle isoliert werden konnte. Nachdem die Ölbadtemperatur erhöht worden war, erhielt ich eine weitere Fraktion, die als farblose, viskose Flüssigkeit beim Siedepunkt $148^{\circ}/0,05$ Torr aufgefangen wurde. Die Analysen stimmten auf Bis-N-methylanilino-methan (XXVII). N-Methylanilino-piperidino-methan (XXVI) scheint also zunächst vorgelegen zu haben

und bei der Destillationstemperatur in die symmetrischen Aminale umgewandelt worden zu sein.

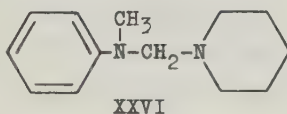
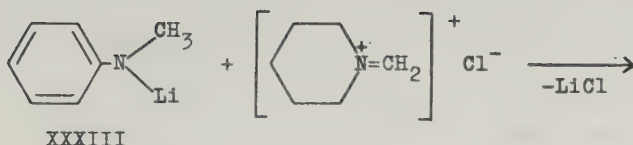
Im folgenden Versuch ging ich von Lithium-methylanilid (XXXIII) aus, um sicher zu sein, daß die Reaktion am aromatischen Stickstoff eintritt; außerdem sollte man auf diesem Wege sofort zur Base gelangen. Derartige Lithiumsalze von Aminen sind schon lange Zeit bekannt³¹⁾. In zahlreichen Arbeiten haben K.ZIEGLER sowie G.WITTIG mit ihren Mitarbeitern die außerordentlich große Reaktivität der metallorganischen Verbindungen beschrieben. Aus Brombenzol und metallischem Lithium stellte ich zunächst eine ätherische Lösung von Phenyl-lithium (XXXIV) her³²⁾,



die anschließend mit einer äquivalenten Menge N-Methylanilin (XXIV) versetzt wurde, wobei sich unter Erwärmung das Salz XXXIII bildete. Zu der entstandenen dunklen Lösung wurde sofort die berechnete Menge N-Chlor-methyl-piperidin gegeben. Unter lebhafter Reaktion begann der Äther zu sieden, und das Salz löste sich. Es begann sich ein weißer Bodensatz von Lithiumchlorid abzuscheiden:

31) K.ZIEGLER, L.JAKOB, H.WOLLTHAN u. A.WENZ
Liebigs Ann.Chem. 511, 64 (1934)

32) G.WITTIG, Angew.Chem. 53, 243 (1940)



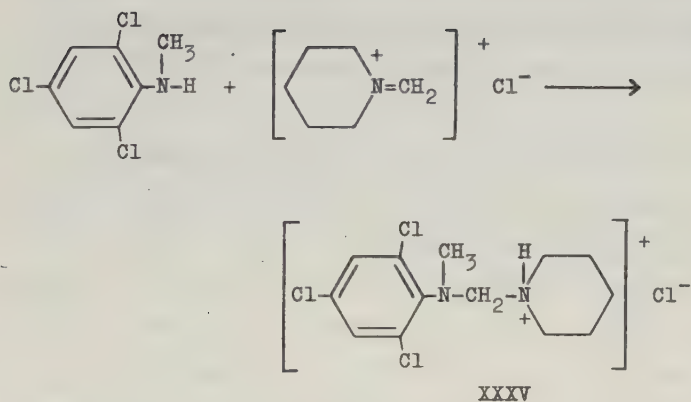
Es wurde filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Bei der Destillation des braunen, viskosen Rückstandes im Hochvakuum wurde zunächst eine geringe Menge nicht umgesetzten N-Methylanilins (XXIV) zurückerhalten. Dann destillierten etwa 0,5 ml einer wasserklaren, farblosen Flüssigkeit bei $112^\circ/10^{-2}$ Torr über; anschließend sank die Siedetemperatur wieder allmählich ab, und es waren nur noch die beiden symmetrischen Aminale zu erhalten. Mehrere Male wurde dieser Versuch wiederholt, wobei die Reaktionsbedingungen etwas variiert wurden und insbesondere auf Feuchtigkeitsausschluß geachtet worden war. Die erzielten Ergebnisse entsprachen einander. Analysen des vermeintlichen N-Methylanilino-piperidino-methans (XXVI) führten stets zu Werten von C, H, N, die annähernd auf dieses Produkt stimmten, die aber auch erkennen ließen, daß bei allen Versuchen die Substanz durch geringe Mengen Bis-N-methylanilino-methan (XXVII) verunreinigt war.

Abschließend ist auf Grund der Versuchsergebnisse festzustellen, daß das α -halogenierte Amin am Stickstoff des N-Methylanilins (XXIV) angreift, wie dies früher²³⁾ formuliert wurde. Leider gelang es nicht, aus dem undestillierten Produkt definierte Salze zu isolieren. Die Analysenergebnisse lehren jedoch, daß die Base bei Raumtemperatur beständig sein dürfte, bei der Einwirkung höherer Temperaturen sich jedoch in die symmetrischen Aminale umlagert, eine Reaktion, die den Vorrang gegenüber der intramolekularen Wanderung des Piperidinomethylrestes an das paraständige Kohlenstoffatom zu haben scheint.

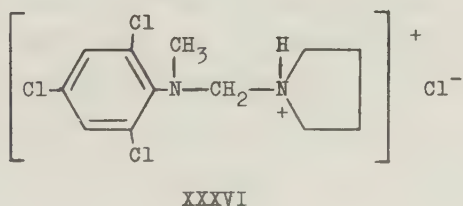
In den nun zu beschreibenden Versuchen setzte ich N-Methyl-2,4,6-trichloranilin³³⁾ als sekundäres Amin ein, bei dem eine Substitution am Kern nicht möglich ist und der elektrophile Angriff des Carbibmoniumions nur am Stickstoff erfolgen kann.

Gab ich N-Chlormethyl-piperidin bei Zimmertemperatur zur Lösung der äquivalenten Menge oder eines geringen Überschusses an N-Methyl-2,4,6-trichloranilin in Acetonitril, so löste sich das Salz beim Schütteln unter Wärmeentwicklung sofort auf; innerhalb kurzer Zeit begannen kleine, farblose Kristalle von N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-piperidinium-chlorid (XXXV) in guter Ausbeute auszufallen, die, aus Acetonitril umkristallisiert, bei 162° C schmolzen.

33) W.HENTSCHEL, Chem.Ber. 30, 2647 (1897)



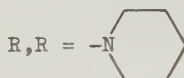
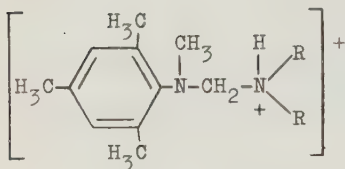
Entsprechend erhielt ich aus N-Methyl-2,4,6-trichloranilin und N-Chlormethyl-pyrrolidin N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-pyrrolidinium-chlorid (XXXVI):



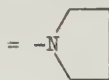
Um auch das aromatische Amin zu variieren, führte ich weitere Umsetzungen mit N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin³⁴⁾ durch, die zu N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethyl-

34) W.S.EMERSON, J.Amer.chem.Soc. 63, 2023 (1941)

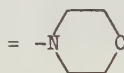
anilinomethylen)-piperidinium-chlorid (XXXVII), N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-pyrrolidinium-chlorid (XXXVIII) und N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-morpholinium-chlorid (IXL) führten:



XXXVII



XXXVIII



IXL

Alle diese Salze sind relativ stabil. Einige können sogar geraume Zeit ohne erkennbare Zersetzung an der Luft aufbewahrt werden; im Exsiccator scheinen sie teilweise unbegrenzt haltbar zu sein. Beim Erhitzen, beispielsweise während des Umkristallisierens aus Acetonitril, mußten allerdings Temperaturen über 60° vermieden werden, da andernfalls schnell Zersetzung eintrat. Die Tatsache, daß dabei der Geruch nach Formaldehyd auftritt, deutet auf eine Spaltung in α -halogeniertes Amin hin, das sehr hydrolyseempfindlich ist und schon durch Luftfeuchtigkeit zersetzt wird.

Im Gegensatz zu diesen Salzen sind die bisher bekannten monotertiären Salze von aliphatischen, symmetrischen Methylen-diaminen durch große Unbeständigkeit gegenüber Feuchtigkeit charakterisiert; sie zerfallen an der Luft unter Abgabe von Formaldehyd.

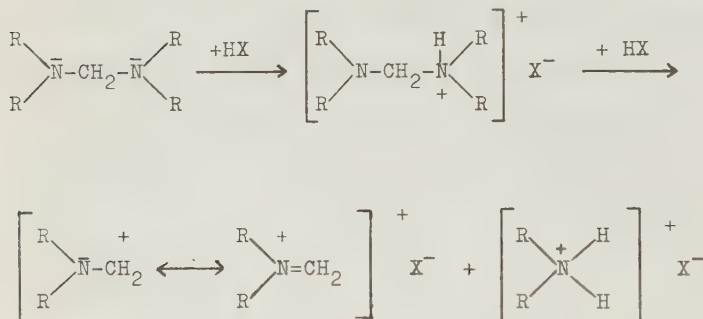
Der erste Abkömmling dieser Verbindungsklasse wurde von E.SCHMIDT und P.KÖHLER³⁵⁾ vor mehr als 60 Jahren im hiesigen Institut durch Einwirkung von 1 Mol Methylenjodid auf 2 Mol Piperidin synthetisiert. In jüngerer Zeit wurde die Säureeinwirkung auf Alkyliden-bis-amine untersucht; mehrere monotertiäre Salze von Bis-piperidino-methan und Bis-morpholino-methan sind dabei beschrieben worden³⁶⁾. Die Synthese von Salzen weiterer aliphatischer und von aromatischen Methylen-diaminen mißlang. Weiterhin konnten diese Autoren³⁶⁾ beweisen, daß die in zahlreichen älteren Arbeiten erwähnten mono- oder bistertiären Salze in Wirklichkeit aus Zersetzungs- oder Ausgangsprodukten, insbesondere aus Aminhydrochloriden, bestanden.

Bei der Darstellung von α -halogenierten Aminen aus Methylen-diaminen und Halogenwasserstoffen treten die monotertiären Salze als Zwischenprodukte auf^{4,23)}, wenn zunächst mit äquivalenten Mengen gearbeitet wird. Bis-piperidino-methan-hydrobromid konnte in reiner Form isoliert werden²³⁾. Wie bereits gesagt, sind diese Salze

35) Arch.Pharmaz. 240, 232 (1902)

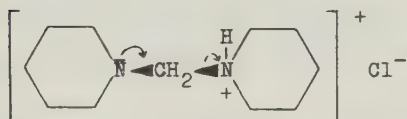
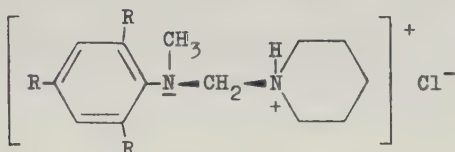
36) W.C.HUNT u. E.C.WAGNER, J.org.Chemistry 16, 1792 (1951)

gegenüber Wasser sehr unbeständig. Bei Ausschluß von Feuchtigkeit tritt unter dem Einfluß überschüssiger Protonen Spaltung zwischen der Methylengruppe und dem Ammoniumstickstoff ein, der das bindende Elektronenpaar zu sich zieht. Dabei wandert das freie Elektronenpaar des Aminstickstoffs zur positiv geladenen Methylengruppe, und es bildet sich unter Energiegewinn das durch Resonanz stabilisierte Carbenium-Immonium-Ion⁴⁾:



Im Gegensatz dazu dürften die monotertiären Salze mit einem Arylrest am ungeladenen Stickstoff thermodynamisch stabiler sein, was auch ihre größere Beständigkeit erklären dürfte. Bei einem Vergleich der Ladungsverteilung in beiden Molekülen wird deutlich, daß durch die geringere Elektronendichte am aromatischen Stickstoff sein unverbundenes Elektronenpaar weniger zur Methylengruppe hinübergezogen werden kann als beim aliphatischen

Amin; so steht auch für den positiv geladenen Stickstoff eine geringere negative Ladung von der Methylengruppe zur Verfügung, und diese Bindung wird schwieriger aufspalten.

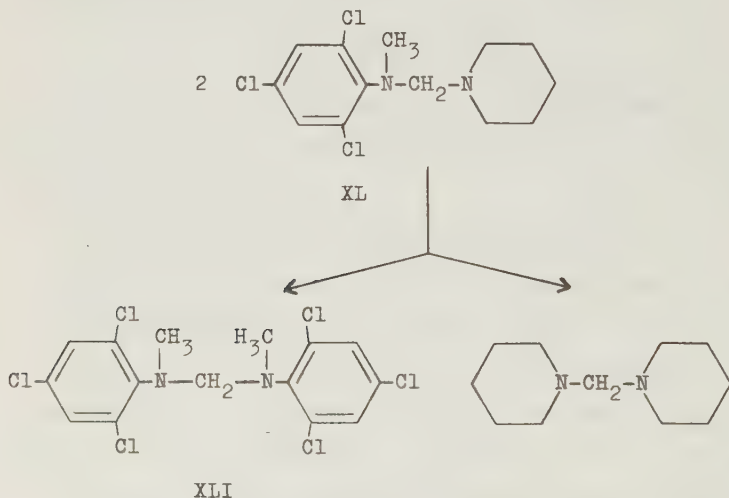


Weiterhin war die Frage von Interesse, ob aus den Salzen beständige Basen zu gewinnen sind. Sie wurden mit Natriumcarbonatlösung versetzt, die mit Äther überschichtet war.

Die vereinigten und getrockneten Ätherauszüge von XXV hinterließen nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels einen schwach bräunlich gefärbten Rückstand, dessen Destillation bei $118^{\circ}/10^{-2}$ Torr eine farblose, viskose Flüssigkeit ergab. Durchgeführte Analysen wiesen tatsächlich auf das Vorliegen von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL) hin; das traf sowohl für die Ergebnisse der C-, H-, N- und Cl-Bestimmungen als auch für die Ermittlung des bei der Hydrolyse

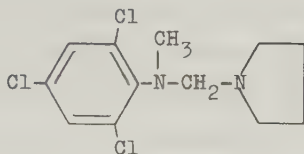
mit verdünnter Salzsäure entstandenen Formaldehyds zu.

Nachdem ein Teil des unsymmetrischen Amins übergegangen war, sank die Siedetemperatur allerdings langsam wieder bis auf etwa 60°C ab, und ich erhielt eine zweite Fraktion, den Analysen nach Bis-piperidino-methan. Am Schluß der Destillation ging als weitere Fraktion ein schwach braungefärbtes Öl über, das in der Vorlage und teilweise bereits im Kühler kristallin erstarrte. Die Substanz schmolz nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 72°C . Die Analysen stimmten auf Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI):



In ähnlicher Weise isolierte ich auch aus weiteren von mir dargestellten, monotertiären Salzen die Basen, die ich durch Destillation zu reinigen versuchte. In

24-prozent. Ausbeute erhielt ich beispielsweise N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-pyrrolidino-methan (XLII) vom Siedepunkt $82-84^{\circ}/10^{-2}$ Torr.

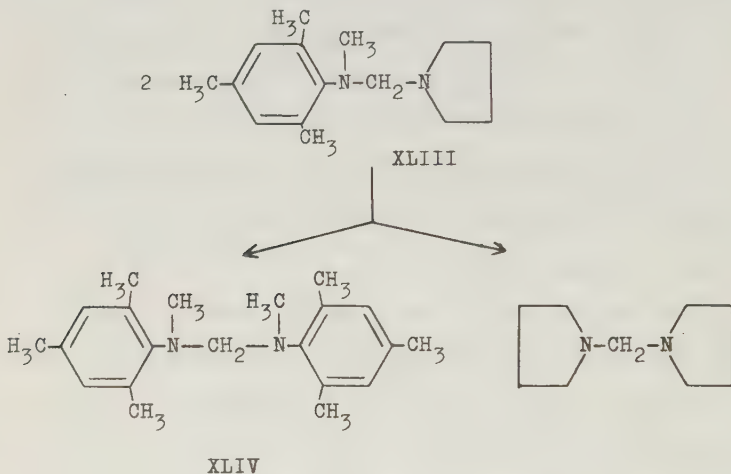


XLII

Durch Symmetrisierung entstanden zusätzlich Bis-pyrrolidino-methan und Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI).

Das gleiche Bestreben, sich bei längerer Einwirkung höherer Temperaturen in die symmetrischen Produkte umzuwandeln, zeigten die sich vom N-Methylmesidin ableitenden gemischten Aminale, die zuvor aus den tertiären Salzen freigemacht worden waren. Zunächst ging wenig N-Methylmesidin über. Als zweite Fraktion fing ich bei $78-79^{\circ}/10^{-2}$ Torr eine wasserklare Flüssigkeit auf, deren Analysen auf N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-pyrrolidino-methan (XLIII) stimmten. Während sich der größte Teil der Substanz noch im Destillationskolben befand, begann die Siedetemperatur wieder zu sinken. Als weitere Fraktion ging Bis-pyrrolidino-methan über, das größtenteils in der Kältefalle gefunden wurde. Beim Aufheizen des Ölbadess auf etwa 200° C wurde sodann bei $154-156^{\circ}/10^{-2}$ Torr

Bis-(N-methyl-2,4,6-trimethylanilino)-methan (XLIV)
aufgefangen, das teilweise bereits im Kühlrohr wieder
erstarrte und nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril
bei 60-61° C schmolz.



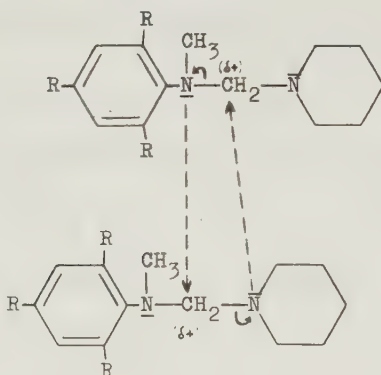
Noch schneller trat die Symmetrisierung während
des Destillierens von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-
morpholino-methan auf.

Die Siedepunkte der isolierten, unsymmetrischen
Aminale aus je einem aromatischen und einem aliphati-
schen Amin lassen den Schluß zu, daß wirklich diese
Substanzen vorliegen. Die Analysen allein können nicht
als eindeutiger Beweis gewertet werden, da auch die bei
der Zersetzung entstehenden äquimolaren Gemische der

beiden entsprechenden symmetrischen Aminale dieselben Werte geben würden. Versuche, die Produkte dünn-schicht-chromatographisch zu charakterisieren, schlugen jedoch fehl. Die Hoffnung, daß die symmetrischen und unsymmetrischen Aminale unterschiedliche RF-Werte aufweisen würden, erfüllten sich nicht; anscheinend werden die Aminale auf Grund der Aktivität des Adsorptionsmittels auf der Platte zersetzt, und es können nur noch die entsprechenden sekundären Amine identifiziert werden. Diese Ergebnisse wurden sowohl bei Verwendung von Kieselgel als auch von basischem Aluminiumoxid erzielt.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die aus den monotertiären Salzen dargestellten unsymmetrischen Aminale bei normaler Temperatur beständig sind, bei längerer Einwirkung höherer Temperaturen jedoch in die symmetrischen Produkte übergehen. Dabei erwies sich N-Methylanilino-piperidino-methan (XXVI) als der am leichtesten zersetzliche Vertreter. Theorien über den Reaktionsmechanismus, der während der Symmetrisierung abläuft, sind bisher nicht diskutiert worden. Es ist aber wahrscheinlich, daß die unterschiedliche Beanspruchung der Bindungselektronen des Methylenkohlenstoffs zu den beiden benachbarten Stickstoffatomen ungleicher Basizität über die Zersetzung der unsymmetrischen Aminale entscheidet. Der Stickstoff ist elektronegativer als der Kohlenstoff, wodurch die C-N-Bindungen polarisiert sind und der Kohlenstoff

eine schwache Positivierung erfährt. Dadurch ist der Angriff des unverbundenen Elektronenpaares vom Stickstoff einer zweiten Molekel ermöglicht; am reaktionsfähigsten dürfte der aliphatische Stickstoff auf Grund seiner größeren Elektronendichte sein. Dann folgt die Aufspaltung zweier C-N-Bindungen. Diese Spaltung wird in der Form eintreten, daß unter Freiwerden von Energie die thermodynamisch stabileren, symmetrischen Aminale entstehen:



Versuche, auch N-Methyl-2,4,6-trinitroanilin³⁷⁾

mit α -halogenierten Aminen umzusetzen, um aus dem entstehenden Salz das Aminal zu isolieren, verliefen erfolglos. Wahrscheinlich verhindern die raumfüllenden Nitrogruppen in den o-Stellungen aus sterischen Gründen den

37) P.v.ROMBURGH, Recueil Trav.chim. Pays-Bas 2, 105

Angriff des Carbenium-Immonium-Ions.

Während über die Reaktionsprodukte aus Formaldehyd und primären, aromatischen Aminen zahlreiche Arbeiten veröffentlicht wurden — es können Schiffsche Basen, trimolekulare Basen des Triazin-Typs, Methylen-bis-amine sowie höhere Polymerisate entstehen, wobei für die Umsetzung der pH-Wert der Reaktionslösung, die Temperatur und die Mengenverhältnisse der Ausgangsstoffe entscheidend sind —, wurden sekundäre, aromatische Amine bisher relativ selten zur Umsetzung gebracht. Aus N-Methylanilin (XXIV) und der molaren Menge Formaldehyd erhielt P.FRIEDLÄNDER²⁹⁾ ein kristallines Produkt, das er als Anhydro-p-methylamino-benzylalkohol (XXXII) bezeichnete und dem nach J.THESING und Mitarbeitern³⁰⁾ die Formel XXXII zukommt. Bis-(N-methylanilino)-methan (XXVII) sowie Bis-(N-äthylanilino)-methan entstehen als kristalline, destillierbare Produkte, wenn 2 Mole Amin mit 1 Mol Formaldehyd³⁸⁾ zur Reaktion gebracht werden, eventuell unter Zusatz von etwas Alkali³⁹⁾. J.v.BRAUN³⁹⁾ stellte weiterhin fest, daß N-Methyl-o-toluidin sich noch in 50-prozent. Ausbeute umsetzte, während N-Methyl-p-toluidin nur in sehr geringer Menge das Aminoal ergab. Ich versuchte nun, die bei der Umlagerung der unsymmetrischen Produkte entstandenen Aminoale durch Kondensation des

38) R.FRÖHLICH, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 763 (1907)

39) J.v.BRAUN, Ber.dtsch.chem.Ges. 41, 2147 (1908)

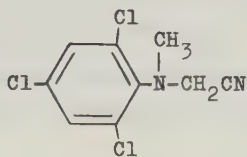
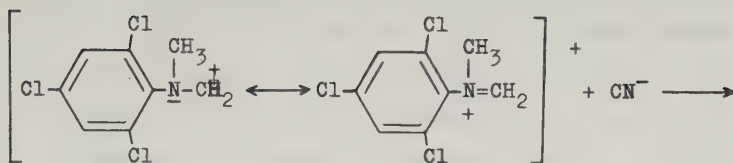
entsprechenden sekundären Amins mit wäßriger Formaldehyd-
lösung oder Paraformaldehyd in Anlehnung an die oben an-
gegebenen Vorschriften^{38,39)} zu kondensieren. Da weder in
der Kälte noch nach längerem Erhitzen Reaktion eintrat,
variierte ich die Versuchsbedingungen, indem ich Wasser
ausschloß, organische Lösungsmittel hinzusetzte oder im
Bombenrohr auf 150° C erhitzte. In allen Fällen konnten
beim Aufarbeiten aber nur die Ausgangsprodukte zurück-
gewonnen werden.

Primäre, aromatische Amine wie Anilin, o- und
p-Toluidin konnten auch mit Dihalogen-methanen in die
Aminale⁴⁰⁾ übergeführt werden. Ich wandte auch dieses
Verfahren unter verschiedenen Versuchsbedingungen an,
ohne zum Erfolg zu kommen. In neueren Arbeiten werden
Methylen-bis-amine als Zwischenprodukte bei der Cyan-
methylierung primärer, aromatischer Amine beschrieben^{41,42)},
indem die Amine in Eisessig mit Paraformaldehyd und
Kaliumcyanid unter Erwärmen umgesetzt wurden. Setzte ich
N-Methyl-2,4,6-trichloranilin ein, so erhielt ich nicht
das gewünschte Aminoal, sondern N-Methyl-2,4,6-trichlor-
anilino-acetonitril (XLV); das saure Medium bedingt,
daß die intermediäre Bildung des Carbenium-Immonium-Ions
begünstigt wird und die Umsetzung mit Blausäure eintritt:

40) H. GRÜNHAGEN, Liebigs Ann.Chem. 256, 285 (1890)

41) H.G. AURICH, Diss. Marburg 1962

42) A. MARXER, Helv.chim.acta 37, 166 (1954)



XLV

Nachdem die Identität von XLV durch Analysen festgestellt worden war, sollte zusätzlich ein IR-Spektrum aufgenommen werden. Es trat jedoch keine deutlich ausgeprägte Bande in dem Bereich um $4,44 \mu$ (2250 cm^{-1}) auf. Das Fehlen der Nitrilbande ist bekannt bei Verbindungen, deren Molekül eine Sauerstoffgruppierung enthält, insbesondere, wenn diese an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden ist wie die Nitrilgruppe⁴³⁾. Es erschien mir daher zweckmäßig, einen weiteren Beweis mit Hilfe des Kernresonanzspektrums zu erbringen. Abb. 1 zeigt 3 Singulets; es tritt keine Aufspaltung der Signale ein, da jeweils am benachbarten Atom der entsprechenden CH-Gruppierung kein

43) Für die Auswertung der IR-Spektren in dieser Arbeit wurde folgende Literatur benutzt: a) L.J.BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Verlag Dr. D.STEINKOPFF, Darmstadt, 1955 S. S. 209
b) die Zuordnungstabellen von A.D.CROSS, Introduction to Practical Infra-red Spectroscopy, Verlag BUTTERWORTHS, London, Ausgabe 1962

weiterer Wasserstoff gebunden ist. Das bei $2,63\tau$ auftretende Singulett stammt von den beiden Phenylprotonen (a), die einander äquivalent sind; durch die negativen Substituenten in den Nachbarstellungen tritt eine Verschiebung zu niedrigeren Feldstärken auf im Gegensatz zu den am Kern unsubstituierten Anilinen. Bei $6,00\tau$ erscheint das Signal für die Protonen der Methylengruppe (c); die benachbarte, negative Nitrilgruppe ruft eine starke Verschiebung zu niedrigeren τ -Werten hervor. So wird beispielsweise für die entsprechenden Protonen des Methoxy-acetonitrils ein Wert von $5,80\tau$ angegeben⁴⁴⁾. Das Singulett bei $6,97\tau$ wird durch die Protonen der am Stickstoff sitzenden CH_3 -Gruppe (b) hervorgerufen. Die integrierten Flächen verhalten sich $a:b:c=2:3:2$. Das entspricht der Konstitution des N-Methyl-2,4,6-trichlor-anilino-acetonitrils (XLV):

44) Für die Interpretation der Kernresonanzspektren wurde der NMR Spectra Catalog der Varian Ass. zur Hilfe genommen.
s. Spektrum Nr. 28

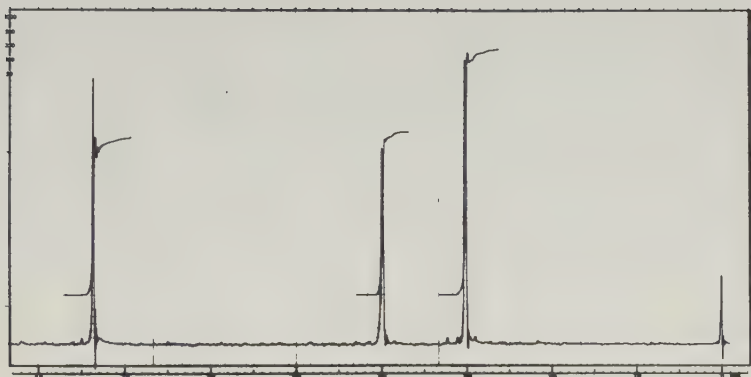
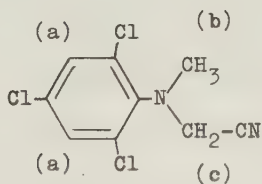


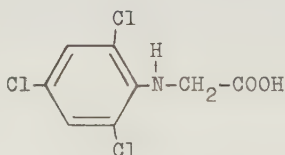
Abb. 1

NMR-Spektrum von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-acetonitril (XLV) (gemessen in CCl_4 gegen Tetramethyl-silan als inneren Standard)



(a) : arom.-CH=	2,63 τ (7,37 ppm.)	Int. 22
(b) : -NCH ₃	6,97 τ (3,03 ppm.)	" 34
(c) : -CH ₂ -	6,00 τ (4,00 ppm.)	" 22

Ein weiterer Nachweis des N-Methyl-2,4,6-trichlor-anilino-acetonitrils (XLV) sollte auf chemischem Wege erbracht werden, indem die Nitrilgruppe durch saure Verseifung in die Carboxylgruppe überführt wurde. Ich erhitzte daher mit überschüssiger Salzsäure und etwas Eisessig 5 Stunden lang zum Sieden. Nach dem Erkalten wurden die ausfallenden Kristalle abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Die Analysen stimmten jedoch nicht auf die entsprechende Carbonsäure, sondern auf das am Stickstoff entmethylierte Produkt: N-2,4,6-trichlorphenyl-glycin (XLVI):



XLVI

Im stark sauren Medium bildet sich zunächst ein positiv geladener Stickstoff am Benzolring. Es wäre nun denkbar, daß durch die beiden Chloratome in den o-Stellungen des Ringes aus sterischen Gründen eine Abspaltung der positiv geladenen Methylgruppe als Methylchlorid begünstigt sein sollte.

Einen weiteren Hinweis gab das IR-Spektrum. In Abb. 2 tritt eine scharfe Bande bei $3,0 \mu$ (3330 cm^{-1})

auf, die als NH-Valenzschwingung gedeutet werden kann; für das Natriumsalz von Phenylglycin wird eine Absorption bei $2,97 \mu$ (3370 cm^{-1}) angegeben⁴⁵⁾. Weitere 1 oder 2 Banden unterschiedlicher Stärke sind bei zahlreichen Aminosäuren im Bereich zwischen $3,95$ - $3,62 \mu$ (2760 - 2530 cm^{-1}) beobachtet worden. Sie sind ebenfalls in Abb. 2 sichtbar. Die Carbonylabsorption der COOH-Gruppe erscheint als deutlich ausgeprägte Bande bei $5,8 \mu$ (1725 cm^{-1}), während für α -Aminosäuren ein Bereich von $5,70 \mu$ - $5,81 \mu$ (1720 - 1754 cm^{-1}) angegeben wird⁴⁵⁾. Das Auftreten dieser Bande lehrte, daß in der Ausgangssubstanz eine Nitrilgruppe vorhanden gewesen sein mußte, die in die Carboxylgruppe überführt werden konnte; dabei scheint Entmethylierung am Stickstoff eingetreten zu sein.

Versuche, N-2,4,6-Trichlorphenyl-glycin (XLVI) aus Chloressigsäure und 2,4,6-Trichloranilin darzustellen, schlugen fehl. Die endgültige Klärung der Entmethylierung muß daher einer späteren Bearbeitung überlassen bleiben.

45) s. 43): S. 188

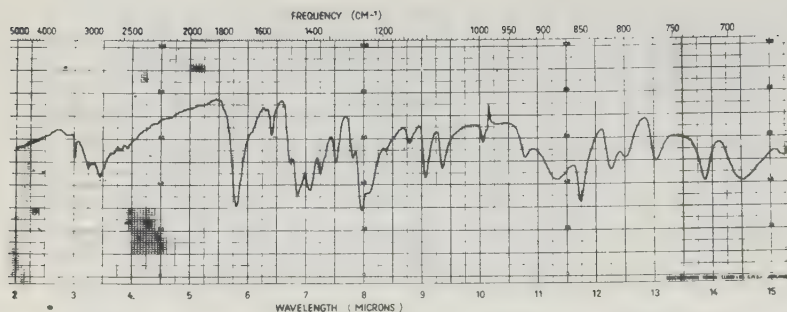


Abb. 2

IR-Spektrum von N-2,4,6-Trichlorphenyl-glycin (XLVI)
als KBr-Preßling

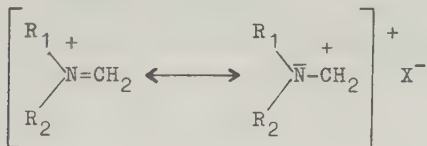
Abschließend sei auf eine Arbeit von A.EIBNER⁴⁶⁾
hingewiesen, der bereits die Feststellung gemacht hatte,
daß weder 2,4,6-Trichloranilin noch 2,6-Dichlor-4-nitro-
anilin mit Acetaldehyd zu Alkyliden-bis-aminen reagier-
ten. Auch Chloral konnte mit 2,4,6-Trichloranilin nicht
zur Umsetzung gebracht werden.

II. Darstellungen und Umsetzungen α -halogenerter, aromatischer Amine

Die Versuche zur Darstellung der Aminale von sekun-
dären, aromatischen Aminen waren deswegen ausgedehnt
worden, weil diese Substanzen als Ausgangsprodukte zur
Gewinnung neuartiger α -halogenerter Amine dienen soll-
ten. Bisher sind lediglich Vertreter dieser Stoffklasse

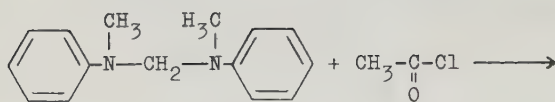
46) Liebigs Ann.Chem. 256, 285 (1890)

dargestellt worden, bei denen die am Stickstoff stehenden Reste R_1 und R_2 aliphatische Natur haben:

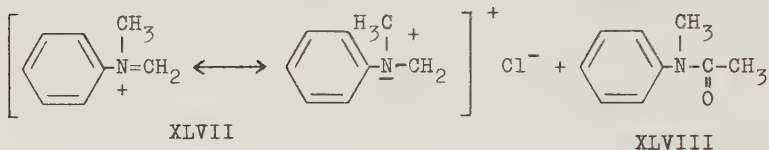


Beim Ersetzen einer Alkyl- durch eine Arylgruppe sollte die Stabilität der α -halogenierten Amine stark abnehmen. Die aliphatischen Amine erlauben eine Stabilisierung des Carbenium-Ions dadurch, daß das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zum Kohlenstoff hinübergezogen wird. In dem mesomeren Immonium-Ion liegt eine stark polare Doppelbindung vor. α -halogenierte Amine mit einem Arylrest, bei denen das unverbundene Elektronenpaar am Stickstoff durch das aromatische π -Elektronensystem mitbeansprucht wird, sollten damit weniger stabil sein.

K.HARTKE⁷⁾ hatte bereits versucht, die Spaltung mit Säurehalogeniden auch auf Aminale aromatischer Amine anzuwenden. Als Ausgangsprodukt wählte er Bis-(N-methylanilino)-methan^{38,39)} (XXVII).



XXVII



XLVII

XLVIII

Trotz Variation der Versuchsbedingungen in verschiedenster Richtung gelang es aber nicht, das gewünschte N-Chlormethyl-methyl-phenyl-amin (XLVII) darzustellen. Die Isolierung des zweiten Spaltproduktes, des N,N-Methyl-phenyl-acetamids (XLVIII), lehrte zwar, daß die Reaktion in gleicher Weise wie bei den N,N-Acetalen aliphatischer Amine eingetreten war, das α -halogenierte Amin XLVII schien sich aber auf Grund seiner großen Reaktionsfreudigkeit der Isolierung zu entziehen. Auch Versuche, das entstandene N-Chlormethyl-methyl-phenyl-amin (XLVII) durch Umsetzung mit Phenyl-magnesiumbromid oder durch Kupplung mit Dimethylanilin abzufangen, ergaben keine eindeutig definierten Reaktionsprodukte.

Ich führte diese Umsetzungen fort und versuchte, durch Abänderung der Reaktionsbedingungen das vermutlich

entstehende α -halogenierte Amin XLVII entweder zu fassen oder als Umsetzungsprodukt eindeutiger Struktur nachzuweisen. Um die Reaktivität herabzusetzen, führte ich die Spaltung mit Acetylchlorid zunächst bei -30° C durch. Nach tropfenweiser Zugabe des Säurechlorids zu einem Gemisch von Bis-N-methylanilino-methan^{38,39)} (XXVII) und überschüssigem Dimethylanilin wurde zunächst noch eine Stunde gerührt und sodann bei der gleichen tiefen Temperatur aufgearbeitet; wieder erhielt ich nur ein harziges Produkt. Der Versuch wurde wiederholt, indem der Lösung des Amins in Äther statt Dimethylanilin ein Überschuß an Resorcin-dimethyläther zugesetzt wurde und das Hinzutropfen des Acetylchlorids unter Rühren bei -20° C sehr langsam innerhalb einer Stunde erfolgte. Damit sollte erreicht werden, daß das sich bildende α -halogenierte Amin XLVII sofort von dem in großem Überschuß vorhandenen Resorcin-dimethyläther abgefangen wurde, eine Kupplungsreaktion, die bei den aliphatischen α -halogenierten Aminen mit Erfolg durchgeführt worden war. Aber auch dieser Versuch führte nur zu einer harzigen, an der Luft zerfließenden, gelblichen Masse.

Als weitere Variation wurde zum Abfangen des α -halogenierten Amins XLVII ein Überschuß von Succinimid als NH-acide Verbindung gewählt. Nach Zugabe von Alkali, Ausschütteln mit Chloroform und Eindampfen der Lösung

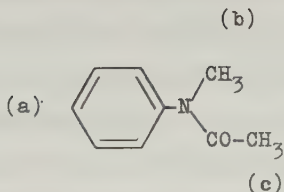
hinterblieb ein dickes, bräunlich gefärbtes Öl, das sich auch im Feinvakuum nicht destillieren ließ und aus dem kein einheitliches Produkt zu isolieren war.

Bei allen Umsetzungen mußte intermediär N-Chlor-methyl-methyl-phenyl-amin (XLVII) entstanden sein, da stets N,N-Methyl-phenyl-acetamid (XLVIII) als zweites Spaltungsprodukt isoliert und durch Analysen nachgewiesen werden konnte. Im IR-Spektrum erschien die Amidbande bei $6,02 \mu$ (1661 cm^{-1}). Eine deutliche Charakterisierung war auch durch das NMR-Spektrum (Abb. 3) möglich:



Abb. 3

NMR-Spektrum von N,N-Methyl-phenyl-acetamid (XLVIII)
(gemessen in CCl_4 gegen Tetramethyl-silan als inneren
Standard)



(a) : aromat.-CH=	um 2,68 τ (7,32 ppm.)	Int. 16,5	(5)
(b) : -NCH ₃	6,78 τ (3,22 ppm.)	10	(3)
(c) : -CO-CH ₃	8,21 τ (1,79 ppm.)	10	(3)

Die beschriebenen Versuche bestätigen also, daß das entstandene α -halogenierte Amin XLVII sehr reaktionsfreudig ist. Es dürfte sich nicht nur mit dem im Überschuß vorhandenen Aminoal umsetzen, sondern möglicherweise auch mit sich selbst, handelt es sich doch um ein N,N-dialkyliertes Anilin, von denen bekannt ist, daß sie schon mit α -halogenierten, aliphatischen Aminen leicht in p-Stellung kuppeln.

Deshalb hielt ich es für zweckmäßig, im Folgenden von Anilinderivaten auszugehen, deren o- und p-Stellungen durch Substituenten blockiert waren. Kupplungsreaktionen am Benzolring waren damit ausgeschaltet, was als Voraussetzung für die Isolierung des α -halogenierten Amins notwendig schien.

Als geeignete Substanz für die Spaltung mit Säurehalogeniden bot sich das von mir bereits dargestellte

N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL)
an. Das Molekül besitzt zwei Stickstoffatome, die sich stark in ihrer Basizität unterscheiden. Vermutlich würde das Kation am Zentrum größerer Elektronendichte angreifen, und die eine Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung sollte unter Bildung von Säurepiperidid und α -halogeniertem Amin gespalten werden.

Die Versuche wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt und die Spaltung einmal mit Acetylchlorid und ein weiteres Mal mit Benzoylchlorid vorgenommen. Nach der Hinzugabe der ersten Tropfen des Säurehalogenids in Äther trübte sich die Lösung, und es begann langsam ein farbloser Niederschlag auszufallen. Nach beendeter Umsetzung wurde unter Stickstoff abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert. Die Kristalle konnten durch Schmelzpunkt und Analysen als das Hydrochlorid XXXV der oben eingesetzten Base identifiziert werden. Das Auftreten des für die Salzbildung verantwortlichen Chlorwasserstoffs kam zunächst überraschend, da nach Möglichkeit jegliche Spur von Wasser ausgeschaltet worden war; auch die Säurechloride waren zweimal unter trockenem Stickstoff destilliert worden, wobei stets ein größerer Vorlauf verworfen wurde.

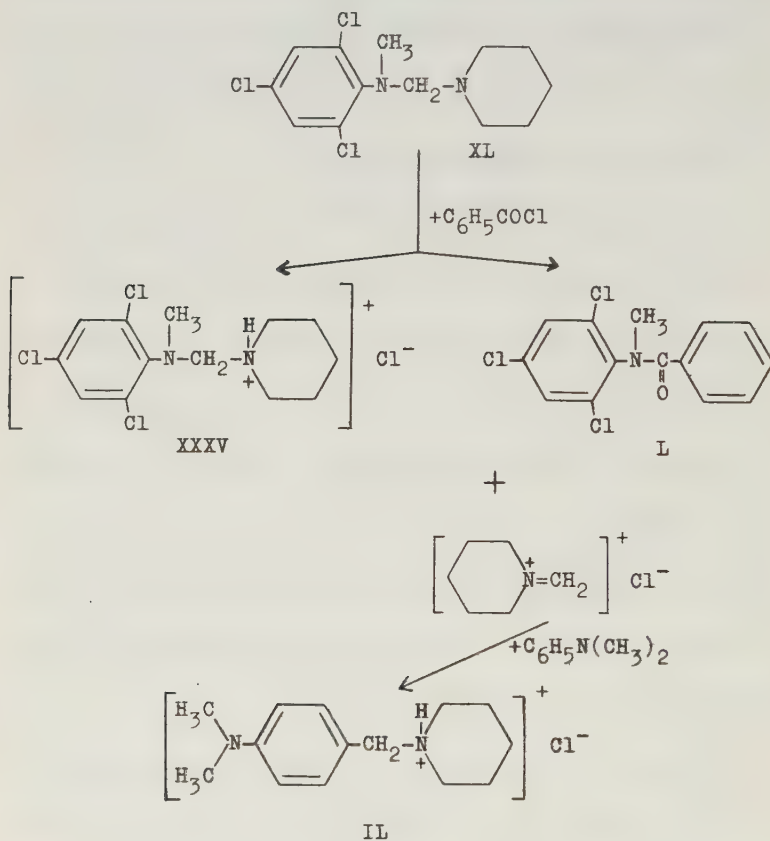
Daß Acetylchlorid in Gegenwart von Amin Chlorwasserstoff unter Bildung von Keten abspalten kann, ist bekannt⁴⁷⁾,

47) E.WEDEKIND, Liebigs Ann.Chem. 318, 90 (1901)

doch läßt sich diese Erklärung auf das Benzoylchlorid nicht übertragen. Daher bleibt nur die Annahme, daß geringste Spuren von Feuchtigkeit im Lösungsmittel oder aus der Luft bereits ausgereicht hatten, um eine Hydrolyse des Säurechlorids zu bewirken. Der Versuch lehrte, daß die Bildung des stabilen monotertiären Salzes XXXV gegenüber dem unbeständigen α -halogenierten Amin XLVII energetisch sehr begünstigt ist.

Da nur etwa 40% der theoretisch berechneten Menge des Salzes XXXV bei der Spaltung mit Benzoylchlorid erhalten wurden, sollte die Mutterlauge noch aufgearbeitet werden. Aus dieser war nach kurzem Stehenlassen nochmals ein voluminöser Niederschlag ausgefallen, der unter Stickstoff abgesaugt wurde und sich an der Luft unter Formaldehydbildung zersetzte. Daher versetzte ich sofort mit überschüssigem Dimethylanilin und etwas Acetonitril, wobei Lösung eintrat. Am nächsten Morgen waren Kristalle ausgefallen, die dieselben Analysenwerte sowie denselben Schmelzpunkt ergaben wie p-Dimethylaminobenzylpiperidinium-chlorid (II), das durch Kupplung von N-Chlor-methyl-piperidin und Dimethylanilin gewonnen werden konnte. Im Mischschmelzpunkt gaben die beiden Produkte keine Depression. Aus der ursprünglichen Mutterlauge konnte schließlich außer überschüssigem Benzoylchlorid noch N,N-Methyl-2,4,6-trichlorphenyl-benzamid (I) gewonnen

werden. Die Analysen stimmten auf dieses Produkt, und das aufgenommene IR-Spektrum (Abb. 4) zeigt bei $6,03 \mu$ (1658 cm^{-1}) eine stark ausgebildete Amidbande.



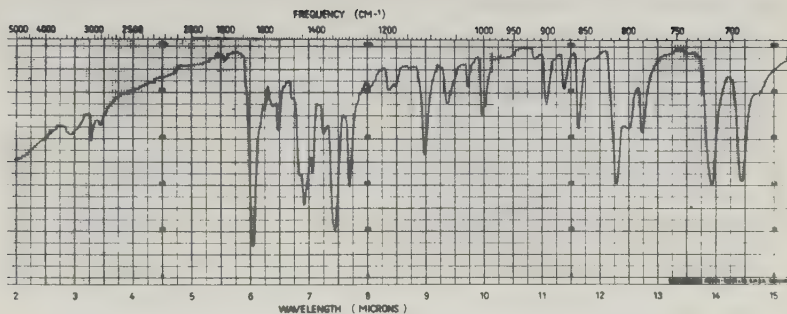


Abb. 4

IR-Spektrum von N,N-Methyl-2,4,6-trichlorphenylbenzamid (L) als KBr-Preßling

Die Isolierung der genannten Produkte läßt darauf schließen, daß die Reaktion entgegen meiner anfänglichen Annahme abläuft und die Bildung des durch Mesomerie stabilisierten N-Chlormethyl-piperidins begünstigt ist gegenüber der Entstehung des N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amins (LI), bei dem diese Stabilisierung nur in sehr begrenztem Maße möglich scheint. Die Struktur der entstehenden Stoffe entscheidet, welcher der beiden konkurrierenden Wege eingeschlagen wird⁴⁸⁾.

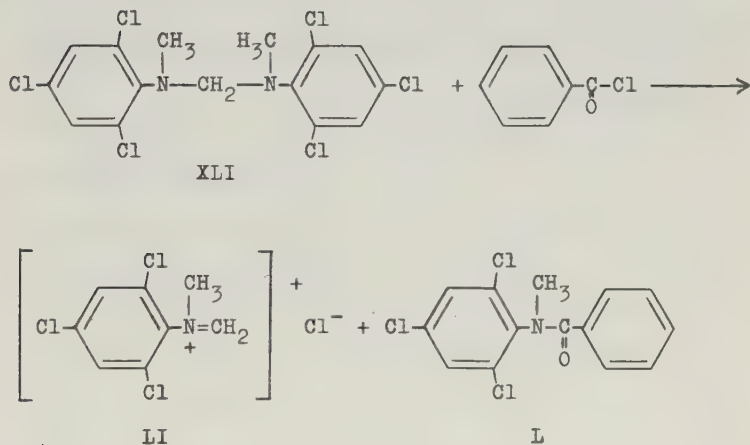
Als Ausgangsprodukt für die nächsten Versuche wählte ich deshalb das bei der Symmetrisierung entstandene Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI). Bei diesem symmetrischen Aminoal eines aromatischenamins war einmal

48) S.HÜNIG, Angew.Chem. 76, 400 (1964)

ein Ausweichen der Reaktion nicht möglich, zum anderen sollte durch eventuell im Benzoylchlorid spurenweise enthaltenen Chlorwasserstoff keine Salzbildung mehr möglich sein.

Die ätherische Lösung des Amins wurde tropfenweise mit einem geringen Überschuß von Benzoylchlorid in Äther versetzt. Als nach einstündigem Stehen die Lösung klar geblieben war, wurde im Vakuum eingeeengt, wobei eine viskose, klare Flüssigkeit hinterblieb, die neben dem Geruch von Benzoylchlorid auch den von Formaldehyd aufwies. Ein sofort in Paraffinsuspension aufgenommenes Infrarot-Spektrum zeigte neben der Carbonylbande bei $5,63 \mu$ (1776 cm^{-1}), die vom Benzoylchlorid herrührte, eine C=N-Bande bei $5,92 \mu$ (1690 cm^{-1}) [s.a. Abb. 7]. Das war als Hinweis darauf zu werten, daß N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI) in Äther gelöst und im Gemisch mit überschüssigem Benzoylchlorid sowie N,N-Methyl-2,4,6-trichlorphenyl-benzamid (L) vorlag, für das eine weitere Bande bei $6,06 \mu$ (1650 cm^{-1}) auftrat [s.a. Abb. 4]. Die Löslichkeit im organischen Medium ist nicht überraschend auf Grund des im Molekül enthaltenen aromatischen Restes. Bereits die Löslichkeit der Carbenium-Immonium-Salze in Äther nimmt mit größerer Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrestes beträchtlich zu. Um an Hand des zweiten Spaltungsproduktes den angenommenen Reaktionsverlauf zu beweisen, wurde das Substanz-

gemisch unter Zusatz von Wasser schwach erhitzt, um das Benzoylchlorid zu verseifen. Dann wurde zweimal mit Äther extrahiert, die vereinigten Auszüge getrocknet und eingedampft. Der aus Ligroin umkristallisierte Rückstand war N,N-Methyl-2,4,6-trichlorphenyl-benzamid (L):



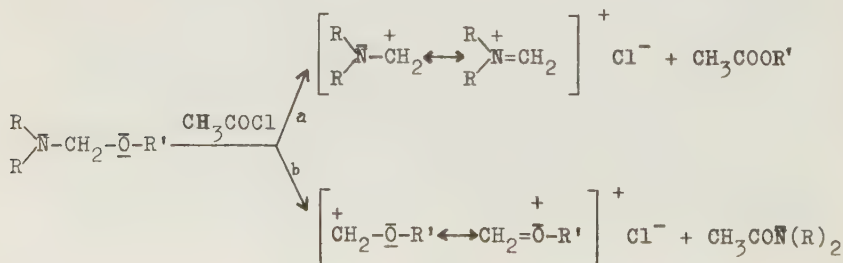
Schmelz- und Mischschmelzpunkt stimmten mit dem des N,N-Methyl-2,4,6-trichlorphenyl-benzamids (L) überein, das bei der Spaltung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL) angefallen war.

In der obigen wäßrigen Lösung wurde nach dem Neutralisieren mit Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung und anschließender acidimetrischer Titration der Formaldehyd-gehalt bestimmt, der bei etwa 90% der Theorie lag, bezogen

auf das α -halogenierte Amin (LI). Der Chloridgehalt ist nicht signifikant, da durch Hydrolyse von überschüssigem Benzoylchlorid zusätzlich Chlorwasserstoff entstanden war.

Damit dürfte wahrscheinlich sein, daß N-Chlormethylmethyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI) vorgelegen hatte. Nähere Aussagen über seine Eigenschaften zu machen, war nicht möglich, solange eine Trennung des Stoffgemisches nicht gelungen war.

Hierfür schien es zweckmäßig, solche Ausgangssubstanzen zu wählen, bei denen das zweite Spaltungsprodukt leichter zu entfernen war, wie dies bei den N,O-Acetalen der Fall ist. Deren einfachste Vertreter sind leicht durch Kondensation von Formaldehyd, sekundären Aminen und Alkoholen in Gegenwart wasserentziehender Mittel (z. B. Kaliumcarbonat) zu gewinnen. H.BÖHME und H.ELLENBERG⁵⁾ erhielten als erste durch Einwirkung von Halogenwasserstoffen auf N,O-Acetale α -halogenierte Amine. Später wurde auch die Spaltung mit Säurehalogeniden erfolgreich angewandt, bei denen zwei Wege theoretisch möglich sind:



Üblicherweise nimmt die Reaktion den unter (a) skizzierten Verlauf. Entscheidend scheint die Stabilität der entstehenden Ionen zu sein, und der Ablauf der Spaltung ist durch die stärkere Resonanzstabilisierung des Carbenium-Immonium-Ions gegenüber dem Carbenium-Oxonium-Ion zu erklären.

Würde ich nun das Acetylchlorid in die Reaktion einsetzen, so sollte der Essigsäureester entstehen, und die beiden niedrig siedenden Flüssigkeiten müßten bei Raumtemperatur im Wasserstrahlvakuum von dem α -halogenierten Amin abzutrennen sein.

Zunächst mußte ein Weg gefunden werden, um die erforderlichen N,O-Acetale darzustellen. Einige einfache Vertreter dieser Stoffklasse, zugleich die ersten, wurden von C.M. MC LEOD und G.M.ROBINSON⁴⁹⁾ beschrieben. Später stellten T.D.STEWART und W.E.BRADLEY⁵⁰⁾ weitere α -Aminoäther her und untersuchten deren Spaltung durch wäßrige Säuren. Die Autoren formulierten mehrere Reaktionsmechanismen und postulierten das Auftreten des instabilen Immonium-Ions. Zum ersten Mal wurde auch ein aromatisches Amin umgesetzt: Aus N-Methylanilin, Formaldehyd und Butylalkohol entstand eine viskose Flüssigkeit, die "über 110° C destillierte"; es wurden jedoch weder Analysen, ein genauer Siedepunkt noch sonstige Eigen-

49) J.chem.Soc. London 119, 1470 (1921)

50) J.Amer.chem.Soc. 54, 4172 (1932)

schaften angegeben. Auch A.T.STEWART jr. und C.R.HAUSER⁵¹⁾ bemühten sich ohne Erfolg, N-Methylanilin zur Reaktion zu bringen. Besonderes Interesse fanden die N,O-Acetale als Ausgangsprodukte zur Gewinnung von MANNICH-Basen^{52,53)}. Eindeutig scheint bisher aber kein N,O-Acetal, welches an der Aminogruppe einen Arylrest trägt, beschrieben worden zu sein.

Entsprechend den erfolglosen Versuchen zur Gewinnung von Aminalen aus 2,4,6-trisubstituierten N-Methylanilinen und Formaldehyd schien auch in diesem Fall die übliche Darstellungsart von N,O-Acetalen aus den drei Komponenten wenig aussichtsreich zu sein. Von Vorteil sollte es hingegen sein, wenn der Formaldehyd gebunden in einer Verbindung vorliegen würde, die auf Grund ihrer Reaktivität den Angriff am Stickstoff des sekundären Amins erleichterte. Es sollte also die geringe Nucleophilie der trisubstituierten, sekundären, aromatischen Amine durch einen elektrophileren Partner ausgeglichen werden, um eine Reaktion am Stickstoff zu erzwingen. Bereits früher wandte ich die α -halogenierten Amine an und kam zu den monotertiären Salzen von unsymmetrischen Methylen-diaminen. Entsprechend sollten die α -halogenierten Äther zu den N,O-Acetalen führen.

51) J.Amer.chem.Soc. 77, 1098 (1955)

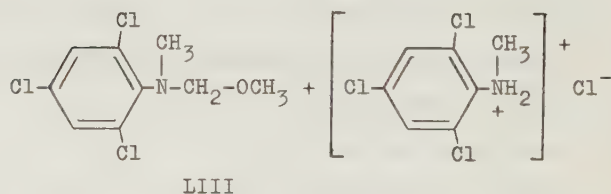
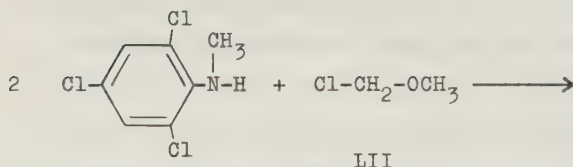
52) HEO-FEO TSEOU u. CHANG-TSING YANG, J.org.Chemistry 4, 123 (1939)

53) H.HELLMANN u. G.OPITZ, Chem.Ber. 89, 81 (1956)

Vorversuche im Reagenzglas lehrten, daß beim Zusammengeben beider Komponenten in benzolischer Lösung sofort Reaktion eintrat und unter Erwärmung farblose Kristalle ausfielen. Ich wiederholte den Versuch in größerem Maßstab und achtete darauf, daß Feuchtigkeit ausgeschaltet war. Die Ausgangssubstanzen wurden frisch destilliert und die Umsetzung unter trockenem Stickstoff durchgeführt, da die α -halogenierten Äther durch Wasser schnell zersetzt werden. Nach dem Hinzugeben eines Überschusses an Chlormethyl-äther (LII) und kurzem Umschütteln wurde eine Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurden die Kristalle auf einer Fritte gesammelt, mit Äther gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt konnte die Substanz als N-Methyl-2,4,6-trichloranilin-hydrochlorid identifiziert werden. Das Produkt fiel in 95-prozent. Ausbeute an, wenn man zugrunde legt, daß die Hälfte der eingesetzten Base zur Bindung des bei der Umsetzung freierwerdenden Chlorwasserstoffs diene. Daß sich nicht das Hydrochlorid des Aminoäthers gebildet hatte, war zu verstehen, da der Angriff des Wasserstoffions an dem sekundären Amin begünstigt sein dürfte⁵⁴⁾.

54) Anmerkung: H.BÖHME u. N.KREUTZKAMP²³⁾ hatten einige derartige Salze von α -Aminoäthern mit aliphatischen Resten am Stickstoff isolieren können, wenn sie das N,O-Acetal mit genau 1 Mol Halogenwasserstoff umsetzten; mit einem Überschuß trat dann Spaltung in das Immoniumsalz ein.
s.a. K.BODENDORF u. G.KORALEWSKY, Arch.Pharmaz.
271, 110 (1933)

Die von den Kristallen befreite Mutterlauge wurde durch Einengen im Vakuum von Benzol und überschüssigem Chlormethyl-äther (LII) befreit. Es hinterblieb eine wasserklare Flüssigkeit, die an der Luft bald nach Formaldehyd roch. Im Feinvakuum wurde zunächst ein kleiner Vorlauf aufgefangen; es folgte bei $72-74^{\circ}/10^{-2}$ Torr eine Fraktion, die N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylenmethyläther (LIII) als klare, an der Luft sehr unbeständige Flüssigkeit enthielt:



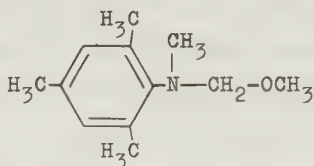
Der α -Aminoäther (LIII) ist nicht nur gegen Wasser unbeständig, sondern auch, wie der Verlauf der Destillation zeigte, eine thermolabile Substanz; die zweite Fraktion stellte nur etwa 30% der theoretisch zu erwartenden Menge dar. Die Siedetemperatur begann anschließend

wieder zu sinken, und es ging nichts mehr über, bis die Ölbadtemperatur auf etwa 220°C angestiegen war. Dann destillierte bei $190^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ Torr eine viskose Flüssigkeit über, die teilweise schon im Kühler erstarrte. Durch Umkristallisieren aus Acetonitril wurde in reiner Form Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) erhalten. Dieses symmetrische Aminoalkohol hatte ich bereits isoliert bei der Destillation von unsymmetrischen N,N-Acetalen (s. S. 40), die den N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-Rest enthielten. Nachdem das Aminoalkohol durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt eindeutig identifiziert worden war, erschien es möglich, daß sich auch das N,O-Acetal bei höherer Temperatur symmetrisierte, so daß als zweites Produkt Formaldehyd-dimethylacetal hätte entstehen müssen; dieses sollte in der Kältefalle zu finden sein. Die dort kondensierte Flüssigkeit, die außerdem noch Lösungsmittel enthalten konnte, reichte für eine Destillation nicht aus. Die daraufhin durchgeführte gaschromatographische Untersuchung ergab jedoch keinen Peak, der mit dem durch eine authentische Probe Formaldehyd-dimethylacetal hervorgerufenen Peak übereingestimmt hätte.

Da jedoch das aus der Kältefalle isolierte Kondensat durchdringend nach Formaldehyd roch, besteht auch die Möglichkeit, daß ein Teil des N,O-Acetals durch Luftfeuchtigkeit hydrolysiert worden ist. Das intermediär entstehende N-Methyl-2,4,6-trichlorphenyl-aminomethanol

dürfte sehr hydrolyseempfindlich sein, und bei der Zersetzung wird Formaldehyd frei. Andererseits könnte sich dieses Produkt auf Grund seiner Reaktionsfreudigkeit auch mit vorhandenem N-Methyl-2,4,6-trichloranilin zu Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) umsetzen, so daß seine Bildung auf diesem Wege erklärt werden könnte.

Auf der Suche nach einem zweiten Vertreter dieser Stoffklasse setzte ich N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin mit Chlormethyl-äther (LII) um:



LIV

Es destillierte, nachdem ein geringer Vorlauf übergegangen war, bei $52^{\circ}/10^{-2}$ Torr N-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen-methyläther (LIV) in etwa 40-prozent. Ausbeute über, eine klare, leichtbewegliche Flüssigkeit, die sich an der Luft unter Trübung und Formaldehydbildung zersetzte. Eine höher siedende Fraktion wurde nicht erhalten, so daß sich auch kein symmetrisches Aminoal gebildet haben konnte.

Nachdem die Identität der beiden beschriebenen Aminale durch Analysen gesichert worden war, sollte zum Nachweis der Äthergruppierung von einer Substanz zusätzlich ein IR-Spektrum aufgenommen werden. In der Literatur wird für die C-O-C-Schwingung der Bereich 8,7-9,43 μ ($1150-1060\text{ cm}^{-1}$) angegeben⁵⁵⁾. In der Abb. 5, die von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen-methyl-äther (LIV) stammt, befindet sich die Absorption der Valenzschwingung bei 8,92 μ (1121 cm^{-1}) und ist durch eine starke Bande gekennzeichnet. Die bei 3,62 μ (2762 cm^{-1}) auftretende Bande dürfte durch NCH_3 - und OCH_3 -Valenzschwingungen hervorgerufen werden. Nahe 6,67 μ (1500 cm^{-1}) und nahe 6,25 μ (1600 cm^{-1}) erscheinen die für die Mehrzahl der aromatischen Verbindungen charakteristischen Absorptionsbanden für C=C-Ringschwingungen. Während bei 6,75 μ (1481 cm^{-1}) eine scharfe Bande auftritt, ist die zweite Bande nur schwach als Schulter angedeutet. Auf diese Erscheinung wird jedoch in der Literatur hingewiesen⁵⁶⁾. Schließlich sei noch die Bande bei 11,8 μ (847 cm^{-1}) erwähnt, die durch den 2,4,6-trisubstituierten Aromaten hervorgerufen wird.

55) s. 43): S. 91

56) s. 43): S. 58

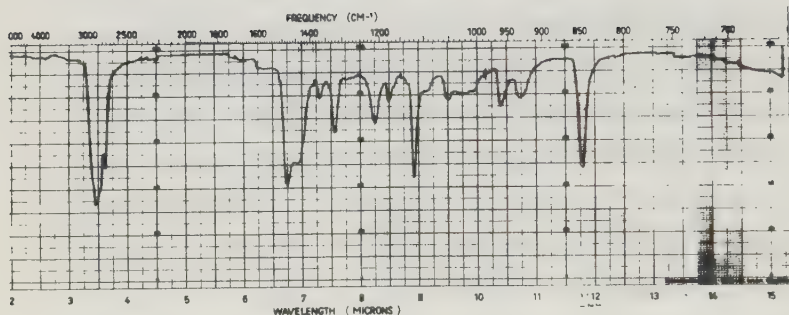
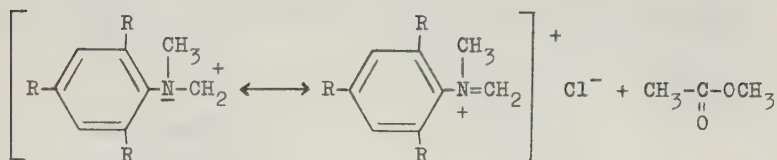
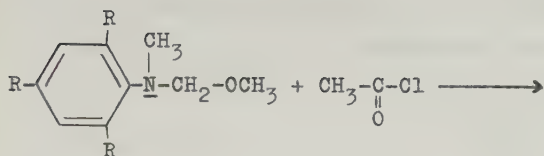


Abb. 5

IR-Spektrum von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylenmethyläther (LIV) als Film

Zwei N,O-Acetale standen mir nunmehr zur Verfügung, die der Spaltung durch Acetylchlorid unterworfen werden konnten. Unter trockenem Stickstoff und sorgfältigem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit gab ich frisch destilliertes Säurechlorid zur Lösung des N,O-Acetals in absolutem Äther, die dabei klar blieb. Nach halbstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum entfernt und in einer Kältefalle kondensiert. Als Rückstand hinterblieb bei beiden Aminoäthern eine weiße, halbfeste Masse, die auch durch längeres Trocknen bei 35-40° C im Feinvakuum nicht zur Kristallisation zu bringen war. Drang beim Öffnen des Reaktionsgefäßes Luft in den Kolben, so war sofort ein durchdringender Geruch



nach Formaldehyd wahrzunehmen. Die Instabilität der erhaltenen Produkte macht es auch verständlich, daß die Formaldehydanalysen nur zu Werten führten, die bei etwa 90% der Theorie lagen. Die Chloridwerte waren nicht signifikant, da sie sich nur unwesentlich von denen des durch Hydrolyse eventuell entstandenen Aminhydrochlorids unterscheiden. Ein Hinweis auf den Verlauf der Spaltung konnte der Nachweis von Essigsäure-methylester sein, der zusammen mit Äther und überschüssigem Acetylchlorid in der Kältefalle vorliegen mußte. Ich schüttelte das Kondensat zur Entfernung des Säurechlorids mit Kaliumcarbonat und filtrierte. Da die Siedepunkte von Äther und Essigsäure-methylester relativ nahe zusammenliegen, fing ich die letzten Teile des Destillats, in dem sich der höher siedende Ester angereichert haben sollte, gesondert auf und

unterzog dieses Gemisch (A) einer Trennung mit Hilfe des Perkin-Elmer-Gaschromatographen.

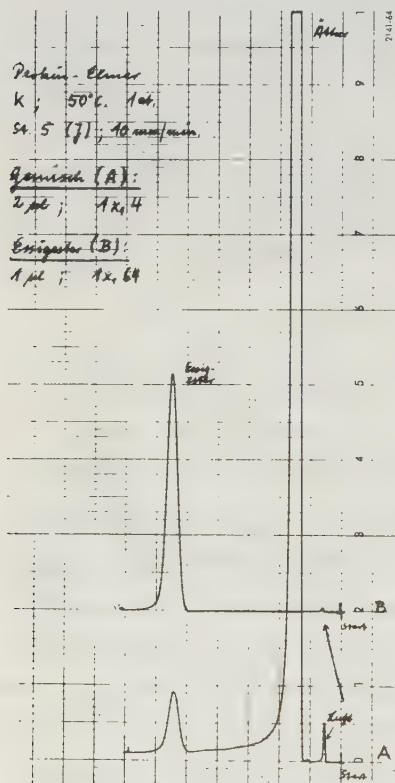
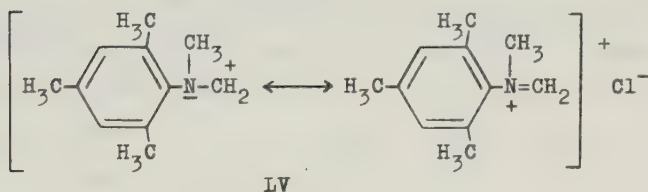


Abb. 6

Gaschromatogramm
eines Gemisches
von Äther und Essig-
säure-methylester

Wie die Kurve A in Abb. 6 zeigt, besteht das Gemisch (A) zu einem großen Teil aus Äther, der als niedriger siedende Flüssigkeit zuerst die Säule verläßt. Die nächste Fraktion enthielt Essigsäure-methylester, der den zweiten Peak in Kurve A hervorruft. Die Kurve B wurde mit reinem

Essigsäure-methylester aufgenommen. Die Lage beider Peaks stimmt überein, womit bewiesen sein dürfte, daß der Ester als zweites Produkt bei der Spaltung der N,O-Acetale LIII und LIV entstanden ist. Die große Unbeständigkeit der α -halogenierten, aromatischen Amine machte sich bereits in ätherischer Lösung bemerkbar. Läßt man nach der Spaltung des N,O-Acetals mit Acetylchlorid die klare Lösung des N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethylphenyl-amins (LV)



etwa eine Stunde lang stehen, so scheiden sich bereits Kristalle von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin-hydrochlorid ab. Geringste Spuren von Feuchtigkeit reichen also aus, um einen Teil in Äther gelöstes, α -halogeniertes Amin LV zu hydrolysieren, wobei das unlösliche Aminhydrochlorid ausfällt.

Offen war noch, ob in den phenylsubstituierten Chlor-methyl-aminen eine weitgehend kovalente Bindung vorliegt, oder ob die Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindung noch so weit ausgebildet ist, daß sie im Infrarot-Spektrum nachweisbar ist. Zur Klärung dieser Frage wurden die IR-Spek-

tren der beiden von mir dargestellten α -halogenierten, aromatischen Amine LI und LV aufgenommen. Dabei ging ich so vor, daß ich die Substanz schnell mit etwas Paraffin anrieb und sofort das Spektrum aufnahm. Durch das Umhüllen mit einem Paraffinfilm ließ sich die Hydrolyse vermeiden oder zumindest verzögern. Abb. 7 gibt einen Ausschnitt des Spektrums von N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI) wieder. Ich verzichtete darauf, wie auch beim N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethylphenyl-amin (LV) (Abb. 8), das gesamte Spektrum aufzunehmen, da lediglich der Bereich zwischen $5,92\text{--}6,10\ \mu$ ($1690\text{--}1640\ \text{cm}^{-1}$) interessierte, der für die C=N-Valenzschwingung in offenkettigen Verbindungen angegeben wird⁵⁷⁾. In Abb. 7 tritt diese Bande bei $5,92\ \mu$ ($1689\ \text{cm}^{-1}$) auf und kann durch Ordinatendehnung (b) noch deutlicher ausgebildet werden. Entsprechend läßt Abb. 8 im Spektrum 1 eine deutliche C=N-Bande bei $5,98\ \mu$ ($1672\ \text{cm}^{-1}$) erkennen, während die schwächer auftretende Bande bei $5,78\ \mu$ ($1730\ \text{cm}^{-1}$) von noch spurenweise vorhandenem Essigsäure-methylester herrühren sollte. Das darunter angegebene Spektrum 2 wurde von den aus der ätherischen Lösung ausgefallenen Nadeln von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin-hydrochlorid aufgenommen; es zeigt keine C=N-Absorption. Damit dürfte das Auftreten der C=N-Doppelbindung in den erörterten, aromatischen Chlormethyl-aminen LI und LV bewiesen sein, womit zwangsläufig das Chloratom als Ion vorliegen muß.

57) s. 43): S. 207

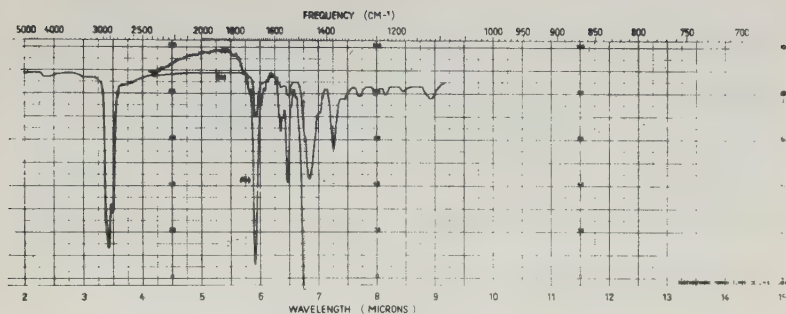


Abb. 7

IR-Spektrum von N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlor-phenyl-amin (LI) (in Paraffinsuspension)
[b mit Ordinatenstreckung]

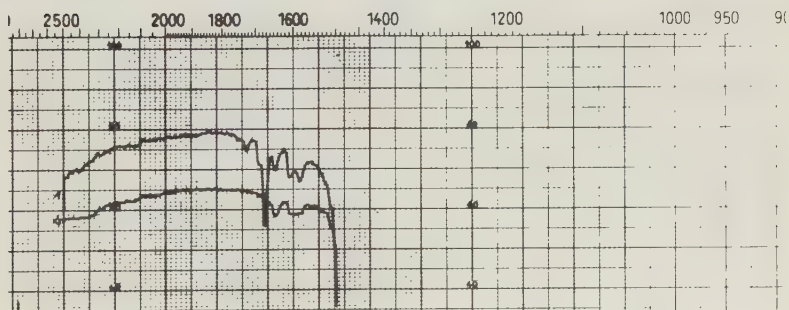
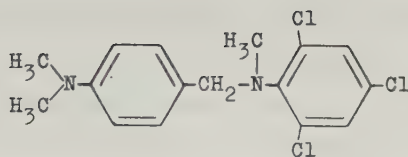


Abb. 8

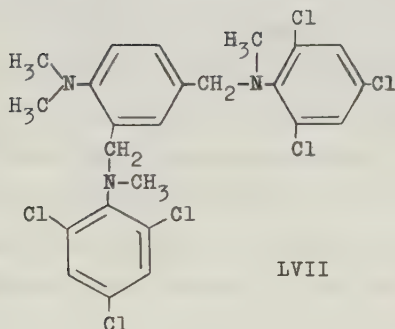
1. IR-Spektrum von N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethyl-phenyl-amin (LV) (in Paraffinsuspension)
[oberes Spektrum]
2. IR-Spektrum des durch Hydrolyse entstandenen N-Methyl-2,4,6-trimethylanilins [unteres Spektrum]

Abschließend sollte versucht werden, die Existenz der α -halogenierten, aromatischen Amine durch Überführung in Umwandlungsprodukte eindeutiger Konstitution auch auf chemischem Wege zu beweisen. Geeignet erschienen hierfür Reaktionen, die bei der Umsetzung von Carbinonium-Salzen aliphatischer Amine bearbeitet und in ihrem Verlauf geklärt worden waren.

Als erstes versuchte ich N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI) mit einem tertiären, aromatischen Amin zu kuppeln. Die Spaltung des N,O-Acetals LIII wurde in Äther durchgeführt und wegen der Unbeständigkeit des α -halogenierten Amins LI der Reaktionslösung gleichzeitig Dimethylanilin im Überschuß zugesetzt. Am nächsten Tag wurde nach Zugabe von Lauge ausgeäthert und der Rückstand der Ätherlösung im Feinvakuum fraktioniert. Nachdem zunächst überschüssiges Dimethylanilin übergegangen war, fing ich bei 123-124°/0,05 Torr eine viskose Flüssigkeit auf und eine weitere Fraktion bei 142-143°/0,05 Torr. Es mußten also bei der Umsetzung zwei Produkte entstanden sein; vermutlich hatte das α -halogenierte Amin LI mit Dimethylanilin teilweise in der p-Stellung zur Dimethylaminogruppe reagiert unter Bildung von 4-(N'-Methyl-2',4',6'-trichloranilino-methylen)-N,N-dimethylanilin (LVI). Daneben war aber auch eine zweifache Kupplung in o- und p-Stellung möglich, wobei 2,4-Bis-(N'-methyl-2',4',6'-trichloranilino-methylen)-N,N-dimethylanilin (LVII) entstanden sein dürfte.



LVI



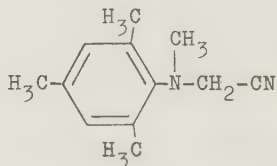
LVII

Die Analysen für C, H, N, Cl bestätigten diese Annahme. Geringe Abweichungen von den theoretischen Werten sind vermutlich darauf zurückzuführen, daß die beiden Fraktionen wegen der geringen Siedepunktsdifferenz nicht ganz sauber getrennt waren.

Während bei der Kupplung von α -halogenierten, aliphatischen Aminen mit überschüssigem Dimethylanilin immer nur ein einheitliches, in p-Stellung substituiertes phenyloges Aminoal entstanden war, vermögen die α -halogenierten, aromatischen Amine anscheinend zusätzlich auch 2,4-disubstituierte Produkte zu bilden. Der Grund

hierfür könnte einmal in dem verstärkten elektrophilen Charakter dieser neuen α -halogenierten Amine zu suchen sein, zum anderen dürften aber auch die unterschiedlichen Löslichkeitsverhältnisse entscheidend sein.

Carbenium-Immonium-Salze aliphatischer Amine lassen sich ohne Schwierigkeit mit wasserfreier Blausäure in die entsprechenden Hydrochloride der Aminoacetonitrile überführen. Ich versetzte daher N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethylphenyl-amin (LV) bei etwa 5° C mit einem Überschuß an wasserfreier Blausäure, wobei sich das Gemisch erwärmte. Nach kurzem Stehenlassen wurde die Blausäure entfernt und der viskose Rückstand im Alkalischen ausgeäthert. Das nach dem Eindampfen hinterbleibende Öl wurde im Feinvakuum fraktioniert. Nach einem Vorlauf destillierte bei 75-76°/0,05 Torr eine farblose, viskose Flüssigkeit über, deren Redestillation einen Siedepunkt von 76° C bei 0,05 Torr ergab. Auch die Analysen dieser Fraktion stimmten nur annähernd auf N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-acetonitril (LVIII).



LVIII

Da im IR-Spektrum keine Nitrilbande zu erkennen war, wurde ein Kernresonanzspektrum (Abb. 9) aufgenommen, aus dem auch zu ersehen war, daß die Substanz schwach verunreinigt war. Ein Vergleich mit dem NMR-Spektrum von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-acetonitril (XLV) (Abb. 1), das nach MANNICH dargestellt worden war, ließ jedoch erkennen, daß die Methylengruppe vorhanden war, deren Protonen bei $6,18\tau$ ($3,82$ ppm) ein Singulett ergaben. Die NCH_3 -Gruppe ließ sich durch ein Signal bei $7,08\tau$ ($2,92$ ppm.) nachweisen, während das Signal bei $7,75\tau$ ($2,25$ ppm.) durch die Protonen der drei am Kern sitzenden Methylgruppen hervorgerufen wurde. Bei $3,22\tau$ ($6,78$ ppm.) trat das Signal für die beiden äquivalenten Phenylprotonen auf.

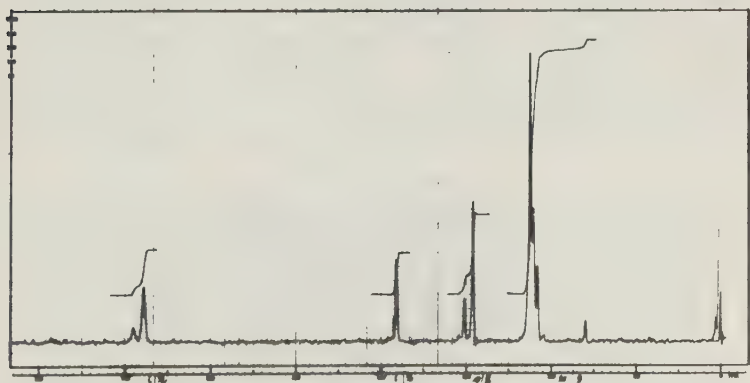


Abb. 9

NMR-Spektrum von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-acetonitril (LVIII) (gemessen in CCl_4 gegen Tetramethyl-silan als inneren Standard)

Bei der Umsetzung von N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI) mit wasserfreier Blausäure ergab der Rückstand nach dem alkalischen Ausäthern und der Entfernung des Lösungsmittels bei der Destillation im Feinvakuum eine viskose Flüssigkeit, die bei 106-107°/0,05 Torr siedete. Das Produkt konnte auch durch Redestillation nicht sauber erhalten werden. Die Analysen für N zeigten bei mehreren Versuchen unterschiedliche Abweichungen bis zu 2% von den theoretischen Werten. Die für N ermittelten Werte ließen jedoch deutlich erkennen, daß ein zweites Stickstoffatom in das entstandene Molekül eingebaut worden war. Nach mehrstündigem Stehen begannen sich aus dem Destillat farblose Kristalle LIX auszuschcheiden, die, aus Acetonitril umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 72° C ergaben. Im IR-Spektrum (Abb. 10) trat eine scharfe Bande bei 5,96 μ (1678 cm^{-1}) auf, aus der entweder eine Säureamidstruktur oder eine C=N-Struktur gedeutet werden konnten.

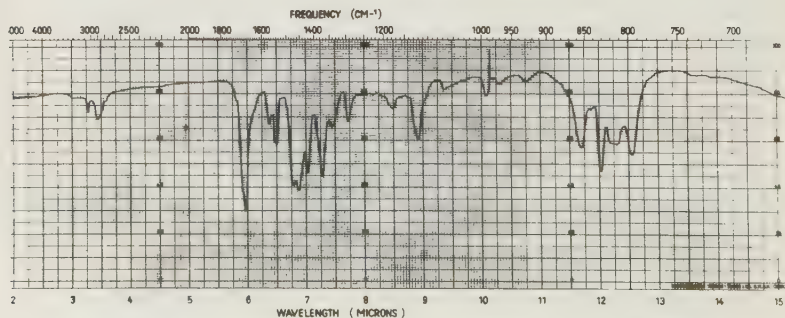
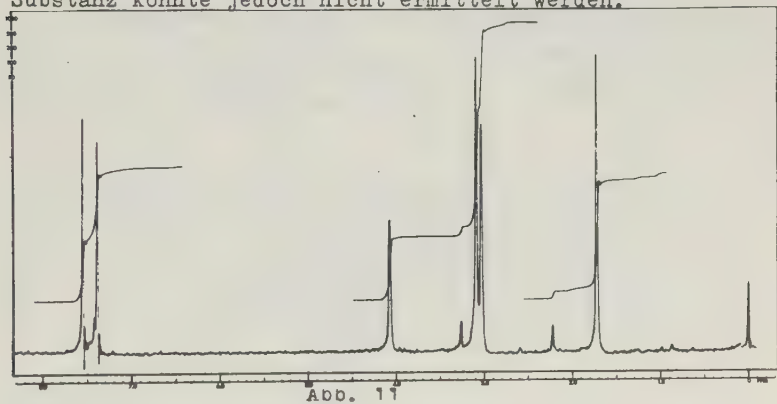


Abb. 10

IR-Spektrum von LIX als KBr-Preßling

Das NMR-Spektrum (Abb. 11) ließ zwei auffallende Beobachtungen zu. Die Phenylprotonen waren nicht äquivalent, da zwei Singulettts bei $2,63\tau$ ($7,37\text{ ppm.}$) und bei $2,45\tau$ ($7,55\text{ ppm.}$) auftraten. Um $6,93\tau$ ($3,07\text{ ppm.}$) erschienen die Protonen der N-CH_3 -Gruppe als Dublett, während ein einzelnes Proton bei $5,92\tau$ ($4,08\text{ ppm.}$) ein Signal hervorruft; weitere zwei Protonen ergeben ein Singulett bei $8,27\tau$ ($1,73\text{ ppm.}$). Auf Grund der Analysen wurde die Bruttoformel $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}$ aufgestellt. Die Konstitution der Substanz konnte jedoch nicht ermittelt werden.

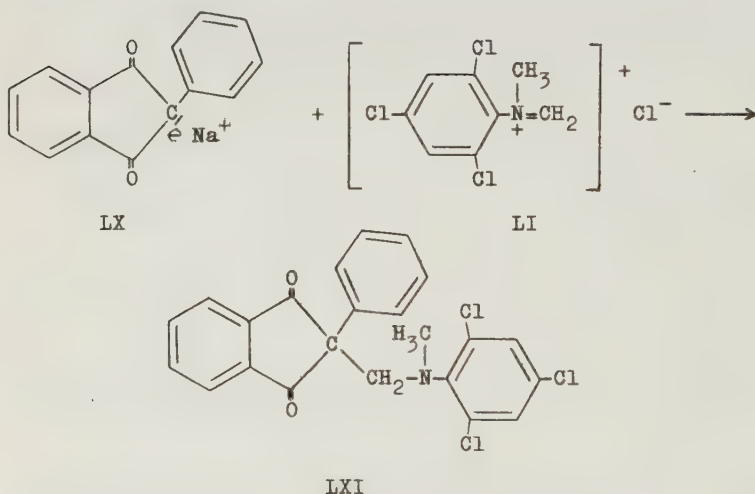


NMR-Spektrum von LIX (gemessen in CCl_4 gegen Tetramethylsilan als inneren Standard)

Als weitere charakteristische Umsetzung versuchte ich die Aminomethylierung einer CH-aciden Verbindung durchzuführen. $\text{N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenylamin}$ (II) wurde mit dem Natriumsalz von 1,3-Dioxo-2-phenyl-hydrinden (LX)⁵⁸⁾ in Tetrahydrofuran versetzt und

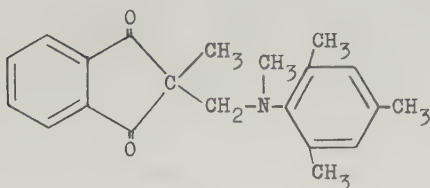
58) F. NATHANSON, Chem. Ber. 26, 2576 (1893)

die Lösung einige Stunden bei Raumtemperatur stehen-
lassen. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich ein zähflüssi-
ges Öl, das nach mehrtägigem Lagern im Kühlschrank
kristallin erstarrte. Durch Umkristallisieren aus
Methanol wurde 1,3-Dioxo-2,2-phenyl-(N-methyl-2',4',6'-
trichloranilino-methylen)-hydrinden (LXI) vom Schmelz-
punkt 102° C isoliert:



Ganz entsprechend konnte N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethylphenyl-amin (LV) mit 1,3-Dioxo-2-methylhydrinden-Natrium zur Reaktion gebracht werden unter Bildung von 1,3-Dioxo-2,2-methyl-(N-methyl-2',4',6'-trimethylanilinomethylen-hydrinden (LXII), das einen Schmelz-

punkt von 118-119° C besaß:



LXII

Nachdem die Verbrennungsanalysen auf die diskutierten Endprodukte LXI und LXII stimmten, sollten zusätzlich die IR-Spektren aufgenommen werden.

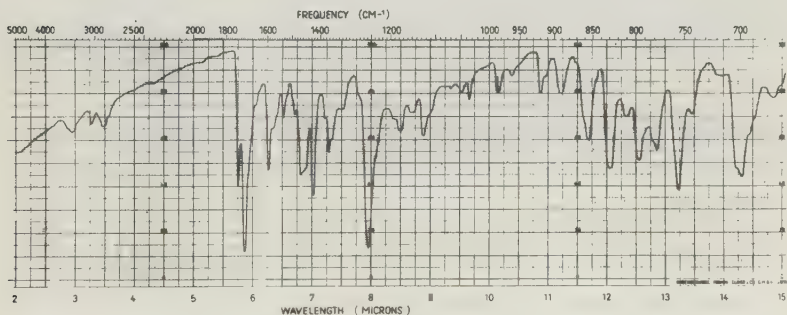


Abb. 12

IR-Spektrum von 1,3-Dioxo-2,2-phenyl-(N-methyl-2',4',6'-trichloranilino-methylen)-hydrinden (LXI) als KBr-Preßling

In Abb. 12, die das Spektrum von LXI darstellt, tritt bei 5,86 μ (1706 cm^{-1}) eine stark ausgeprägte Bande für die C=O-Valenzschwingung in Ketonen auf. Eine zusätzliche,

schwächer ausgebildete Bande erscheint bei $5,75 \mu$ (1739 cm^{-1}) und könnte eine Kombinationsbande darstellen, die durch gekoppelte Schwingungen der beiden Carbonylgruppen entstehen würde. Die in der Literatur behandelten Beispiele gehen praktisch alle von β -Diketonen aus, deren zentrales Kohlenstoffatom ein oder zwei Wasserstoffatome gebunden hat, so daß eine Enolisierung eintreten kann.

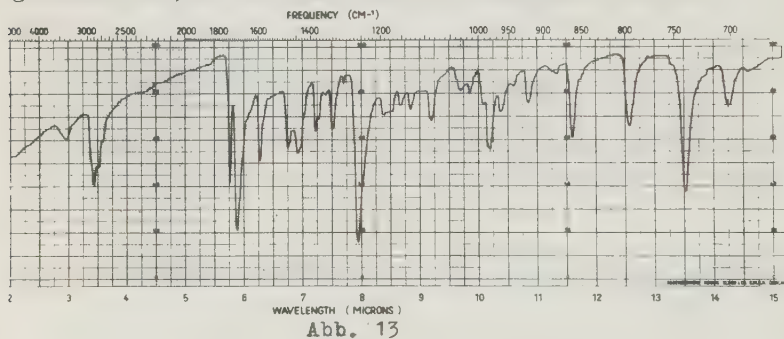


Abb. 13

IR-Spektrum von 1,3-Dioxo-2,2-methyl-(N-methyl-2',4',6'-trimethylanilino-methylen)-hydrinden (LXII) als KBr-Preßling

Es sei noch auf die Substanz LXII hingewiesen, in deren Spektrum (Abb. 13) auch zwei Banden mit entsprechender Absorption im Carbonylbereich auftreten, wie sie in Abb. 12 erscheinen. Die um $3,39 \mu$ (2950 cm^{-1}) auftretende, intensive Bande rührt von den CH_3 -Gruppen her.

Durch diese Umsetzungen dürfte auch auf chemischem Wege der einwandfreie Nachweis der Existenz der phenylsubstituierten Chlormethyl-amine erbracht sein.

Zusammenfassung

In ähnlicher Weise wie aromatische Amino- oder Hydroxyverbindungen lassen sich Hydroxycarbonsäure-ester mit Carbenium-Immonium-Salzen aliphatischer Natur am Kern aminomethylieren. Derartige Umsetzungen ließen sich auch mit Phenoläthern ausführen. Der Erfolg hängt jedoch von der Anzahl und der Stellung der Alkoxygruppen am Benzolring ab. Dabei bestehen Analogien zur Kupplungsreaktion von Diazoniumsalzen.

Mit N-Methylanilin erfolgt keine Aminomethylierung des Kerns, sondern der NH-Gruppe unter Bildung eines instabilen, unsymmetrischen Aminals.

Umsetzungen mit 2,4,6-trisubstituierten N-Methylanilinen führten zu beständigen, monotertiären Salzen unsymmetrischer Aminale, aus denen in alkalischer Lösung Basen zu gewinnen sind. Diese unsymmetrischen Aminale erwiesen sich als thermolabil, so daß bereits im Laufe der Destillation Zersetzung eintrat unter Bildung der stabileren, symmetrischen Aminale. Damit war gleichzeitig eine Synthesemöglichkeit der entsprechenden phenylsubstituierten Aminale gefunden, die sich auf dem üblichen Wege aus Formaldehyd und dem sekundären Amin nicht darstellen ließen.

Bei der Spaltung von phenylsubstituiertem, unsymmetrischem Aminoal durch organische Säurechloride entsteht nicht das phenylsubstituierte Chlormethylamin, sondern

es bildet sich das eingesetzte α -halogenierte, aliphatische Amin zurück. Die Umsetzung der bei der Symmetrisierung entstehenden, phenylsubstituierten Aminer mit organischem Säurechlorid führt zu Reaktionsprodukten, die beide ätherlöslich sind und infolge der Unbeständigkeit des α -halogenierten Amins nicht voneinander zu trennen sind.

Aus Chlormethyl-äther und sekundären, aromatischen Aminen können N,O-Acetale erhalten werden, die wenig beständige Flüssigkeiten darstellen.

Bei der Spaltung der phenylsubstituierten α -Amino-äther mit Acetylchlorid entstehen die bisher nicht bekannten, aromatischen Chlormethyl-amine, die sich an der Luft augenblicklich zu zersetzen beginnen. Im IR-Spektrum ist die C=N-Bindung der Immonium-Ionen zu erkennen, das Halogen muß somit als Ion vorliegen. Trotzdem ist anzunehmen, daß es wegen der im Vergleich zu den aliphatischen Aminen geringeren elektronegativen Ladung am Stickstoff zu einer verringerten Mesomeriestabilisierung kommt, womit auch die große Reaktivität erklärt werden kann.

Die aromatischen Chlormethyl-amine reagieren mit überschüssigem Dimethylanilin, und es entstehen in p-Stellung sowie in o- und p-Stellung substituierte Produkte. Mit wasserfreier Blausäure kam ich zu α -Aminoacetonitrilen, deren Isolierung in analysenreiner Form jedoch Schwierigkeiten bereitete. Ferner gelangen Umsetzungen mit Natriumsalzen von β -Diketonen zu MANNICH-Basen.

Experimenteller Teil

Die als Ausgangsprodukte dienenden α -halogenierten, aliphatischen Amine wurden aus den entsprechenden Aminen durch Spaltung mit organischen Säurechloriden dargestellt^{6,7)}. Wegen der Feuchtigkeitsempfindlichkeit dieser Substanzen wurden die Aminspaltungen und die anschließenden Umsetzungen in Schliffapparaturen unter Stickstoff durchgeführt, der vorher über eine Trockenkolonne geleitet worden war. Diese war auch beim Arbeiten im Wasserstrahlvakuum erforderlich. Alle Ausgangsprodukte und die Lösungsmittel mußten vorher sorgfältig gereinigt sowie getrocknet werden.

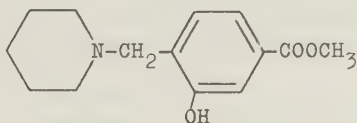
Die Darstellung und Umsetzung von phenylsubstituierten N-Chlormethyl-aminen verlangten eine Spezialschliffapparatur, die mehrmals abgeflammt, evakuiert und mit trockenem Stickstoff gefüllt wurde.

Soweit Siedepunkte angegeben sind, so bedeutet dies, daß der Destillationskolben im Ölbad erhitzt wurde, dessen Temperatur etwa 30-40° C über der angegebenen Siedetemperatur lag.

Bei der Destillation im Feinvakuum wurde der Druck an einem Manometer abgelesen, das zwischen der Destillationsapparatur und der Kältefalle angebracht war.

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktsapparat nach Linström ermittelt.

3-Hydroxy-4-piperidinomethyl-benzoesäure-methylester (III)



15,2 g 3-Hydroxy-benzoesäure-methylester (0,01 Mol)
und 2,3 g Natrium wurden in 100 ml absolutem Dioxan

3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Salz wurde in einem Dreihalskolben unter trockenem Stickstoff mit einer Suspension von 10,7 g N-Chlormethyl-piperidin (0,08 Mol) in 200 ml Acetonitril versetzt. Das Gemisch wurde unter Rühren 2 Stunden auf dem Wasserbad bei 50° C erwärmt, anschließend wurde eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt war, wurde das gebildete Natriumchlorid abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Die zurückgebliebene, viskose Flüssigkeit wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und zwecks Entfernung überschüssigen 3-Hydroxy-benzoesäure-methylesters mehrere Male mit Äther extrahiert. Nach dem Neutralisieren der sauren Lösung mit verdünnter Natronlauge trat Trübung durch ausgeschiedenen 3-Hydroxy-4-piperidinomethyl-benzoesäure-methylester auf, der in Äther aufgenommen werden konnte. Die ätherische Lösung wurde mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die bräunliche Flüssigkeit destillierte bei 167-170°/0,05 Torr als gelblich gefärbtes Öl über, das durch eine dunkelrote Eisenchlorid-Reaktion charakterisiert war. Im Destillationskolben blieb eine beträchtliche Menge der Substanz als Harz zurück.

Ausbeute: 4,8 g (24% d. Theorie)

Analyse: $C_{14}H_{19}NO_3$ (249,30)

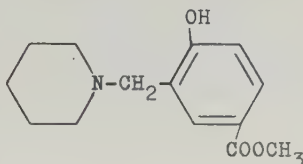
2,088 mg Substanz: 5,187 mg CO_2 ; 1,471 mg H_2O

5,899 mg Substanz: 0,274 ml N_2 (26,3° C; 730 Torr)

Ber.: C 67,45; H 7,68; N 5,62

Gef.: C 67,79; H 7,88; N 5,33

3-Piperidinomethyl-4-hydroxy-benzoesäure-methylester (IV)



Das aus 10,1 g 4-Hydroxy-benzoesäure-methylester (0,067 Mol) und 1,53 g Natrium gewonnene Salz wurde in einen mit Stickstoff gefüllten Dreihalskolben überführt und eine Suspension von 6,7 g N-Chlormethyl-piperidin (0,05 Mol) in 150 ml Acetonitril hinzugefügt. Es wurde unter stetigem Rühren 2 Stunden bei 50° C und zur Vervollständigung der Reaktion eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde von ausgeschiedenem Natriumchlorid abfiltriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der dickflüssige Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst. Durch mehrmaliges Extrahieren mit Äther konnte überschüssiger 4-Hydroxy-benzoesäure-methylester entfernt werden. Die saure Lösung wurde mit verdünnter Natronlauge neutralisiert, dreimal ausgeäthert und die vereinigten Ätherauszüge über geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wurde im Feinvakuum destilliert.

Sdp._{0,01}: 151-153° C

Ausbeute: 4,7 g (37% d. Theorie) eines gelblichen Öls, das nach Zugabe von Eisen-III-chlorid-Lösung eine deutliche Rotfärbung ergab.

Analyse: C₁₄H₁₉NO₃ (249,30)

4,319 mg Substanz: 10,604 mg CO₂; 3,095 mg H₂O

8,251 mg Substanz: 0,465 ml N₂ (26,7° C; 728 Torr)

Ber.: C 67,45; H 7,68; N 5,62

Gef.: C 67,00; H 8,02; N 6,15

Umsetzung von Anisol mit N-Brommethyl-piperidin

Eine Suspension von 8,9 g N-Brommethyl-piperidin (0,05 Mol) in Acetonitril wurde in einen trockenen, mit Stickstoff gefüllten Dreihalskolben überführt, der mit Rückflußkühler, KPG-Rührer und CaCl_2 -Rohr versehen war. Anschließend wurden 10,8 g frisch destilliertes Anisol (0,1 Mol) hinzugefügt und 3 Stunden bei 50°C , sodann 2 Stunden bei Siedetemperatur unter fortdauerndem Rühren erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Acetonitril am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure versetzt, und aus den vereinigten Ätherauszügen konnte das anfangs eingesetzte Anisol quantitativ zurückgewonnen werden. Die saure Lösung wurde mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht und wieder mehrmals ausgeäthert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Kaliumcarbonat wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Die bei $115^\circ \text{C}/15$ Torr übergehende, wasserklare Flüssigkeit war Bis-piperidino-methan^{2,35}).

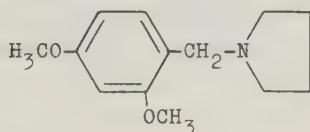
n_D^{20} : 1,4836

Umsetzung von Brenzkatechin-dimethyläther mit N-Chlormethyl-morpholin

5,4 g N-Chlormethyl-morpholin (0,04 Mol) wurden unter gelindem Erwärmen in 100 ml absolutem Acetonitril gelöst. Zu der Lösung wurden unter trockenem Stickstoff in einem mit Rückflußkühler, KPG-Rührer und CaCl_2 -Rohr versehenen Dreihalskolben 6,9 g Brenzkatechin-dimethyläther (0,05 Mol) hinzugesetzt. Es wurde 4 Stunden bei 50°C und 2 weitere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und im sauren Milieu überschüssiger Brenzkatechin-dimethyläther mit Äther mehrmals ausgeschüttelt; dabei

konnte das Ausgangsprodukt quantitativ zurückgewonnen werden. Im Anschluß daran wurde die saure Lösung mit verdünnter Natronlauge alkalisiert und dreimal mit Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherextrakte ergaben nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und anschließendem Absaugen des Lösungsmittels eine leichtbewegliche, wasserklare Flüssigkeit vom Sdp.₁₅: 127-128° C, die als Bis-morpholino-methan identifiziert wurde.⁵⁹⁾ $n_D^{22} = 1,4806$

N-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-pyrrolidin (XI)



Eine Lösung von 6,0 g N-Chlormethyl-pyrrolidin (0,05 Mol) in 100 ml absolutem Acetonitril wurde in einen trockenen, mit Stickstoff gefüllten Reaktionskolben übergeführt und mit 8,3 g Resorcin-dimethyläther (0,06 Mol) versetzt. Es wurde 2 Stunden am Rückflußkühler im Wasserbad von 50° C und anschließend 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der bräunliche, dickflüssige Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst und zur Beseitigung von überschüssigem Resorcin-dimethyläther zweimal mit Äther extrahiert. Dann wurde mit 20-prozent. Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht, viermal mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherauszüge mit Kaliumcarbonat getrocknet. Die nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende, viskose Flüssigkeit destillierte bei 117°/0,1 Torr über.

59) R.H.HARRADENCE u. F.LJONS, J.Prov.Roy.Soc. N.S.Wales 73, 22-8 (1939); Chem.Abstr. 33, 7799 (1939)

Ausbeute: 4,8 g (44% d. Theorie) eines farblosen Öls,
das sich schon nach kurzer Zeit gelb färbte.

Analyse: $C_{13}H_{19}NO_2$ (221,29)

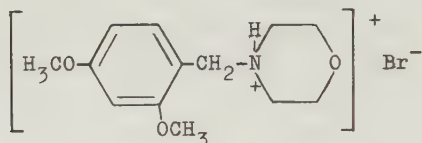
5,530 mg Substanz: 14,319 mg CO_2 ; 4,306 mg H_2O

6,714 mg Substanz: 0,399 ml N_2 (26,8° C; 728 Torr)

Ber.: C 70,56; H 8,66; N 6,33

Gef.: C 70,66; H 8,71; N 6,48

N-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-morpholinium-bromid (XII)



6,75 g N-Chlormethyl-morpholin (0,05 Mol) wurden unter schwachem Erwärmen in 100 ml absolutem Acetonitril gelöst und in einem trockenen, mit Stickstoff gefüllten Reaktionskolben 8,3 g Resorcin-dimethyläther (0,06 Mol) hinzugesetzt. Nach zweistündigem Erhitzen auf dem Wasserbad von 50° C wurde zur Vervollständigung der Umsetzung eine weitere Stunde unter Rückfluß gekocht. Alsdann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das zurückbleibende braune Öl kristallisierte nach 24-stündigem Stehenlassen aus; die Substanz konnte jedoch nicht sauber umkristallisiert werden. Deswegen wurde zur Entfernung von überschüssigem Resorcin-dimethyläther in etwas verdünnter Salzsäure gelöst und zweimal mit Äther extrahiert. Nach dem Alkalisieren mit 5-prozent. Natronlauge wurde die milchigtrübe Flüssigkeit mehrmals mit Äther ausgezogen und die vereinigten Ätherextrakte mit Kalium-

carbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das zurückbleibende, gelbliche Öl als methanolische Lösung mit einem Überschuß von 48-prozent. Bromwasserstoff versetzt. Durch tropfenweise Zugabe von Äther bis zur Trübung schieden sich nach längerem Stehenlassen farblose Kristalle ab, die zweimal aus Alkohol umkristallisiert wurden und bei 181°C schmolzen.

Ausbeute: 10,5 g = 66% d. Theorie

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ (318,21)

3,604 mg Substanz: 6,479 mg CO_2 ; 2,067 mg H_2O

4,525 mg Substanz: 0,181 ml N_2 ($28,4^{\circ}\text{C}$; 737 Torr)

Bromidbestimmung nach VOLHARD:

121,4 mg Substanz: 3,85 ml 0,1 n AgNO_3 -Lösung

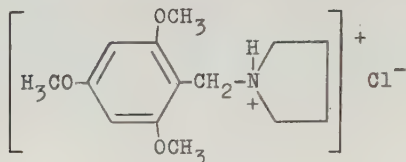
Ber.: C 49,07; H 6,34; Br 25,11; N 4,41

Gef.: C 49,06; H 6,42; Br 25,34; N 4,39

Konstitutionsaufklärung von N-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-morpholinium-bromid (XII)

Eine Lösung von 3,2 g N-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-morpholinium-bromid (0,01 Mol) in 30 ml Wasser wurde zu einer Lösung von 8 g Kaliumpermanganat und 2 g Natriumhydroxid in 220 ml Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wurde bis zur Entfärbung bei $50-60^{\circ}\text{C}$ gerührt, wozu 1 Stunde benötigt wurde. Nach dem Abkühlen wurde von ausgeschiedenem Mangandioxid abfiltriert und die bräunliche Lösung mit verdünnter Schwefelsäure bis zum Umschlag von Kongo-rot angesäuert. Es begannen farblose Kristalle auszufallen, die nach halbstündigem Stehenlassen abgesaugt und dreimal aus siedendem Wasser umkristallisiert wurden. Der Schmelzpunkt von 109°C stimmte mit dem in der Literatur für 2,4-Dimethoxy-benzoesäure (β -Resorcylsäure)¹⁹⁾ überein. Der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe lag bei $108-109^{\circ}\text{C}$.

N-(2,4,6-Trimethoxy-benzyl)-pyrrolidinium-chlorid (XVI)



6,0 g N-Chlormethyl-pyrrolidin (0,05 Mol) wurden bei Raumtemperatur in 100 ml Acetonitril gelöst. In einem trockenen, mit Stickstoff gefüllten Dreihalskolben wurden der klaren Lösung 10,1 g Phloroglucin-trimethyläther (0,06 Mol) hinzugegeben und 2 Stunden im Wasserbad von 50° C erhitzt. Sodann wurde zur Vervollständigung der Reaktion die Temperatur erhöht und eine weitere Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgesaugt, während der Rückstand nach zweitägigem Aufbewahren im Kühlschrank erstarrte. Der Kristallbrei hinterließ auf dem Tonteller farblose Nadeln, die aus Essigester/Acetonitril umkristallisiert wurden und einen Schmelzpunkt von 161° C ergaben.

Ausbeute: 6,3 g = 44% d. Theorie

Analyse: C₁₄H₂₂ClNO₃ (287,79)

3,874 mg Substanz: 8,291 mg CO₂; 2,696 mg H₂O

4,965 mg Substanz: 0,216 ml N₂ (25,8° C; 741 Torr)

Chloridbestimmung nach VOLHARD:

158,0 mg Substanz: 5,44 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

Ber.: C 58,43; H 7,71; Cl 12,32; N 4,86

Gef.: C 58,40; H 7,79; Cl 12,21; N 4,85

Umsetzung von N-Chlormethyl-piperidin mit Lithium-N-methylanilid (XXXIII)

10,7 g N-Methylanilin (0,1 Mol) wurden in einem mit trockenem Stickstoff gefüllten Reaktionskolben mit 50 ml absolutem Äther versetzt. Darauf wurden 10 ml einer ätherischen Lösung von Phenyllithium (=0,1 Mol) hinzugefügt, wobei der Äther zu sieden begann. Nach dem Abkühlen wurde die braune Lösung unter Rühren zu einer Suspension von 13,35 g N-Chlormethyl-piperidin (0,1 Mol) in 50 ml Äther gegeben; es trat Umsetzung unter Erwärmung ein, und das α -halogenierte Amin begann sich zu lösen. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde von entstandenem Lithiumchlorid abfiltriert. Es hinterblieb eine braune Flüssigkeit, die im Feinvakuum destilliert wurde. Nach einem geringen Vorlauf stieg die Siedetemperatur auf $112^{\circ}/0,05$ Torr, und es gingen etwa 0,5 g einer wasserklaren, farblosen Flüssigkeit über, die eine positive Reaktion auf Formalddehyd ergab.

Analyse: (berechnet auf N-Methylanilino-piperidino-methan)

$C_{13}H_{20}N_2$ (204,31)

2,837 mg Substanz: 8,042 mg CO_2 ; 2,516 mg H_2O

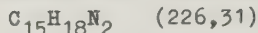
1,673 mg Substanz: 0,202 ml N_2 ($27,6^{\circ} C$; 716 Torr)

Ber.: C 76,42; H 9,87; N 13,71

Gef.: C 77,35; H 9,92; N 12,92

Danach begann die Siedetemperatur langsam zu sinken, und nach einem weiteren Vorlauf konnte zwischen $58-60^{\circ}/0,05$ Torr eine Fraktion aufgefangen werden, die als Bis-piperidino-methan^{2,35)} analysiert wurde. Als keine weitere Substanz mehr übergang, wurde die Temperatur des Ölbad langsam von $130^{\circ} C$ auf etwa $180^{\circ} C$ erhöht. Es destillierte beim Siedepunkt $148^{\circ}/0,05$ Torr eine viskose, farblose Flüssigkeit über, die positiven

Formaldehydnachweis ergab und sich nach kurzem Stehen-
lassen an der Luft schwach braun färbte. Durch Analysen
konnte bewiesen werden, daß diese Fraktion das vermutete
Bis-(N-methylanilino)-methan (XXVII) enthielt, das als
zweites Symmetrisierungsprodukt entstanden war. Als
Rückstand blieb eine geringe Menge eines verharzten
Produkts übrig, das nicht mehr destilliert werden konnte.
Analyse für Bis-(N-methylanilino)-methan (XXVII):



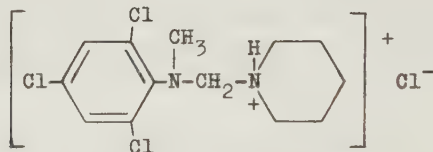
2,374 mg Substanz: 6,861 mg CO_2 ; 1,689 mg H_2O

4,095 mg Substanz: 0,475 ml N_2 (27,8° C; 716,5 Torr)

Ber.: C 79,60; H 8,02; N 12,38

Gef.: C 79,87; H 7,95; N 12,41

N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-piperidinium-
chlorid (XXXV)



6,7 g N-Chlormethyl-piperidin (0,05 Mol), suspen-
diert in 100 ml absolutem Acetonitril, wurden unter
trockenem Stickstoff mit 10,5 g N-Methyl-2,4,6-trichlor-
anilin (0,05 Mol) versetzt, wobei sich das Reaktions-
gemisch erwärmte. Nach kurzem Schütteln trat Lösung ein.
Zur Vervollständigung der Umsetzung wurde noch schwach
auf dem Wasserbad erwärmt; nach dem Erkalten fielen aus
der Reaktionslösung farblose Kristalle aus, die auf einer
Fritte gesammelt und mit Äther gewaschen wurden. Durch
Einengen der Mutterlauge konnte nochmals ein beträcht-

licher Teil des Salzes gewonnen werden. Nach dem Umkristallisieren bei einer Temperatur, die 50°C nicht überschreiten durfte, wurden 10,8 g (63% d. Theorie) feine, farblose Kristallnadeln erhalten. Das tertiäre Salz stellt, im Exsiccator aufbewahrt, eine stabile Substanz dar, deren Lösung in Acetonitril beim stärkeren Erhitzen stark nach Formaldehyd zu riechen beginnt, während beim Lösen in Wasser sofort Trübung auftritt.

Schmp.: 162°C unter Braunfärbung

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_3$ (344,12)

4,854 mg Substanz: 8,018 mg CO_2 ; 2,263 mg H_2O

4,487 mg Substanz: 0,322 ml N_2 ($25,7^{\circ}\text{C}$; 735 Torr)

Chloridbestimmung nach VOLHARD:

198,0 mg Substanz: 5,70 ml 0,1 n AgNO_3 -Lösung

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

71,0 mg Substanz: 118,8 mg AgCl

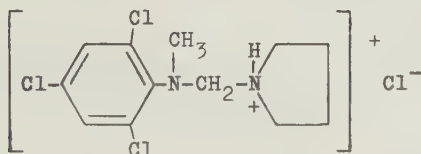
Ber.: C 45,37; H 5,27; Cl(Ges.) 41,22; N 8,14

Gef.: C 45,08; H 5,22; Cl(Ges.) 41,66; N 7,93

Ber.: Cl(Ion.) 10,31

Gef.: Cl(Ion.) 10,22

N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-pyrrolidinium-
chlorid (XXXVI)



4,76 g N-Chlormethyl-pyrrolidin (0,04 Mol), gelöst in 100 ml Acetonitril, wurden unter trockenem Stickstoff mit 8,4 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilin (0,04 Mol) versetzt. Es wurde kräftig umgeschüttelt, und nach wenigen

Augenblicken begann die Reaktion unter Wärmeentwicklung einzusetzen. Nach einstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur waren aus der Lösung Kristalle ausgefallen. Es wurde abgesaugt und die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeeengt, wobei nochmals eine beträchtliche Substanzmenge gewonnen werden konnte. Das Salz wurde aus Acetonitril bei 50° C umkristallisiert. Höhere Temperaturen mußten vermieden werden, da sich dann die Substanz unter Bildung von Formaldehyd zersetzte. Schmp. 154-155° C (unter Braunfärbung)

Ausbeute: 10,8 g (83% d. Theorie) eines farblosen Salzes, das beim Aufbewahren unter Ausschluß von Feuchtigkeit längere Zeit haltbar ist und sich erst beim Lösen in Wasser unter Trübung zersetzt.

Analyse: $C_{12}H_{16}Cl_4N_2$ (330,09)

4,243 mg Substanz: 6,796 mg CO_2 ; 1,842 mg H_2O

3,118 mg Substanz: 0,238 ml N_2 (23,9° C; 738 Torr)

Chloridbestimmung nach VOLHARD:

192,4 mg Substanz: 5,90 ml 0,1 n $AgNO_3$ -Lösung

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

98,2 mg Substanz: 171,3 mg $AgCl$

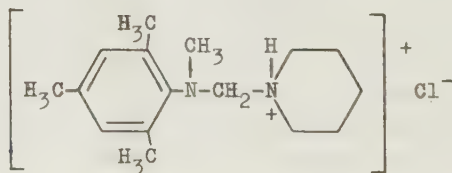
Ber.: C 43,66; H 4,89; Cl(Ges.) 42,97; N 8,48

Gef.: C 43,71; H 4,86; Cl(Ges.) 43,15; N 8,52

Ber.: Cl(Ion.) 10,74

Gef.: Cl(Ion.) 10,87

N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-piperidinium-
chlorid (XXXVII)



5,4 g N-Chlormethyl-piperidin (0,04 Mol) wurden in 100 ml wasserfreiem Acetonitril suspendiert und in einen trockenen, mit Stickstoff gefüllten Kolben übergeführt. Durch schwaches Erwärmen auf dem Wasserbad ging der größte Teil der Substanz in Lösung. Sodann wurden 6,6 g N-Methyl-mesidin (0,044 Mol) zugesetzt, wobei sich das suspendierte N-Chlormethyl-piperidin sofort auflöste. Unter Wärmeentwicklung trat Reaktion ein, und aus der klaren Lösung begannen bald kleine, farblose Kristallnadeln auszufallen. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde mit Rückflußkühler noch 15 Minuten im Wasserbad von 40° C erhitzt und nach dem Erkalten das ausgefallene Salz auf einer Fritte abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Acetonitril (etwa 50° C) umkristallisiert. Ebenso wurde mit den Kristallen verfahren, die erhalten wurden, nachdem obige Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeengt worden war.

Ausbeute: 9,2 g (81% d. Theorie) weiße Kristalle vom Schmp. 172° C, die sich im Exsiccator längere Zeit ohne Zersetzung aufbewahren lassen. Beim Erhitzen der Lösung über 60° C, z. B. in Acetonitril, zersetzt sich die Substanz unter Bildung von Formaldehyd. Beim Einbringen in Wasser tritt eine milchigweiße Trübung auf.

Analyse: $C_{16}H_{27}ClN_2$ (282,85)

4,166 mg Substanz: 10,335 mg CO₂; 3,576 mg H₂O

3,725 mg Substanz: 0,330 ml N₂ (30,4° C; 741,5 Torr)

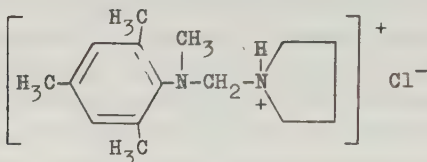
Chloridbestimmung nach VOLHARD:

67,8 mg Substanz: 2,45 ml 0,1 n AgNO₃-Lösung

Ber.: C 67,94; H 9,62; Cl 12,54; N 9,90

Gef.: C 67,70; H 9,61; Cl 12,82; N 9,72

N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-pyrrolidinium-
chlorid (XXXVIII)



Eine Lösung von 4,76 g N-Chlormethyl-pyrrolidin (0,04 Mol) in 100 ml Acetonitril wurde in einem mit trockenem Stickstoff gefüllten Zweihalskolben mit 6,6 g N-Methyl-mesidin (0,044 Mol) versetzt. Es wurde kräftig umgeschüttelt, und innerhalb kurzer Zeit begann die Reaktion unter Wärmeentwicklung einzusetzen. Aus der klaren Lösung waren nach einstündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur farblose Kristalle ausgefallen, die auf einer Fritte gesammelt und mit Äther gewaschen wurden. Der überwiegende Anteil der Substanz konnte durch Eindampfen der Mutterlauge gewonnen werden.

Ausbeute: 7,2 g (70% d. Theorie) farblose, nadelförmige Kristalle, die aus Acetonitril bei etwa 50° C umkristallisiert werden konnten. Beim Erhitzen der Lösung auf über 60° C wird der Geruch nach Formaldehyd wahrnehmbar. Unter Ausschluß von Feuchtigkeit aufbewahrt ist das Salz beständig, während in Wasser Zersetzung auftritt.

Schmp.: 143-144° C unter Braunfärbung; bei 138° C beginnen die Kristalle zu sintern.

Analyse: C₁₅H₂₅ClN₂ (268,82)

2,932 mg Substanz: 7,158 mg CO₂; 2,462 mg H₂O

5,080 mg Substanz: 0,479 ml N₂ (24,6° C; 730,5 Torr)

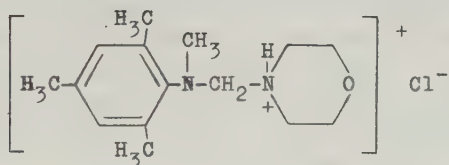
Chloridbestimmung nach VOLHARD:

138,0 mg Substanz: 5,24 ml AgNO₃-Lösung

Ber.: C 67,02; H 9,38; Cl 13,19; N 10,41

Gef.: C 66,62; H 9,40; Cl 13,48; N 10,39

N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-morpholinium-
chlorid (IXL)



Eine Lösung von 2,0 g N-Chlormethyl-morpholin (0,015 Mol) in 50 ml wasserfreiem Acetonitril wurde in einem Kolben, der vorher mit trockenem Stickstoff gefüllt worden war, mit 3,0 g N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin (0,02 Mol) versetzt. Die Reaktion verlief exotherm. Nach einer Stunde wurden die feinen, farblosen Kristallnadeln, die inzwischen aus der Lösung ausgefallen waren, abgesaugt. Eine beträchtliche Menge des Produkts konnte noch gewonnen werden, wenn die Mutterlauge am Rotationsverdampfer eingeeengt wurde. Die Substanz wurde aus Acetonitril bei etwa 50° C umkristallisiert und ergab einen Schmelzpunkt von 148-149° C (unter starker Bräunung). Ausbeute: 3,3 g (77% d. Theorie). Die Kristalle ließen sich im Exsiccator längere Zeit ohne Zersetzung aufbewahren, während sie beim Stehen an der Luft langsam feucht wurden.

Analyse: C₁₅H₂₅ClN₂O (284,82)

4,604 mg Substanz: 10,671 mg CO₂; 3,622 mg H₂O

3,309 mg Substanz: 0,298 ml N₂ (29,2° C; 732,5 Torr)

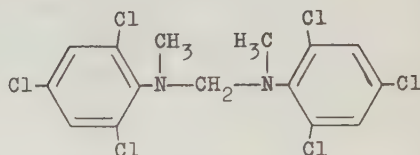
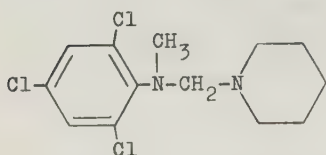
Chloridbestimmung nach VOLHARD:

64,4 mg Substanz: 2,23 ml 0,1N AgNO₃-Lösung

Ber.: C 63,25; H 8,85; Cl 12,45; N 9,83

Gef.: C 63,21; H 8,80; Cl 12,29; N 9,80

Symmetrisierung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-
piperidino-methan (XL) in Bis-(N-methyl-2,4,6-trichlor-
anilino)-methan (XLI) und Bis-piperidino-methan



Zur Isolierung der Base wurden 6,9 g N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-piperidinium-chlorid (XXXV) (0,02 Mol) in 20-prozent. Natriumcarbonatlösung gegeben, die mit Äther überschichtet war. Es wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt und die klare Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat am Rotationsverdampfer eingengt. Es hinterblieb eine farblose, viskose Flüssigkeit, die an der Ölpumpe destilliert wurde.

Sdp._{0,01}: 118° C $n_D^{22} = 1,5580$

Analyse: $C_{13}H_{17}Cl_3N_2$ (307,65)

3,104 mg Substanz: 5,754 mg CO₂; 1,547 mg H₂O

5,770 mg Substanz: 0,501 ml N₂ (26,5° C; 739 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

167,0 mg Substanz: 232,0 mg AgCl

Formaldehydbestimmung nach der Oximethode:

144,0 mg Substanz: 4,71 ml 0,1 n NaOH-Lösung

Ber.: C 50,74; H 5,57; Cl 34,58; N 9,11; CH₂O 9,75

Gef.: C 50,59; H 5,58; Cl 34,32; N 9,62; CH₂O 9,83

N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL), von dem bei der Destillation 3,4 g (55% d. Theorie) erhalten wurden, stellt eine thermolabile Substanz dar. Bei einer Ölbadtemperatur von 130° C konnte noch eine relativ gute Ausbeute der unzersetzten Base erhalten werden. Doch sank bei fortgeschrittener Destillation die

Siedetemperatur langsam bis auf etwa 60° C ab, und diese zweite Fraktion enthielt neben der noch unzersetzten Base zu einem beträchtlichen Teil Bis-piperidino-methan. Letzteres wurde hauptsächlich in der Kältefalle gefunden; die Identität konnte nach der Redestillation durch Analysen nachgewiesen werden. n_D^{22} : 1,4835

Am Schluß der Destillation ging als dritte Fraktion bei 193°/0,01 Torr Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan über, das in der Vorlage und teilweise bereits im Kühler kristallin wurde. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril ergaben die Kristalle einen Schmelzpunkt von 72° C. Die Substanz löst sich leicht in den gebräuchlichen organischen Solventien und ist unzersetzt haltbar.

Analyse: $C_{15}H_{12}Cl_6N_2$ (433,00)

5,299 mg Substanz: 8,076 mg CO_2 ; 1,342 mg H_2O

4,665 mg Substanz: 0,269 ml N_2 (25,6° C; 735 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

110,3 mg Substanz: 220,3 mg AgCl

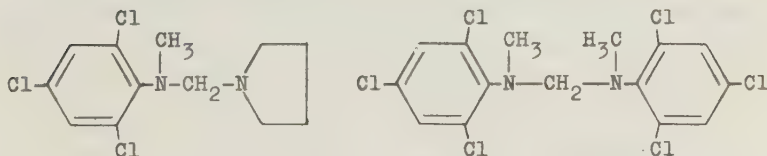
Formaldehydbestimmung nach der Oximmethode:

196,3 mg Substanz: 4,50 ml 0,1N-NaOH-Lösung

Ber.: C 41,61; H 2,79; Cl 49,13; N 6,47; CH_2O 6,93

Gef.: C 41,59; H 2,83; Cl 49,40; N 6,38; CH_2O 6,88

Symmetrisierung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-pyrrolidino-methan (XLII) in Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) und Bis-pyrrolidino-methan



6,6 g N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-pyrrolidinium-chlorid (XXXVI) (0,02 Mol) wurden mit

20-prozent. Natriumcarbonatlösung, die mit Äther überschichtet war, kräftig geschüttelt. Die ausgeschiedene Base konnte mit Äther extrahiert werden. Nach dem Trocknen der Lösung über Natriumsulfat wurde der Äther am Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende Öl im Feinvakuum destilliert. Es gingen 1,4 g (24% d. Theorie) einer farblosen Flüssigkeit über.

Sdp._{0,01}: 82-84° C $n_D^{22} = 1,5622$

Analyse: $C_{12}H_{15}Cl_3N_2$ (293,63)

5,315 mg Substanz: 9,504 mg CO₂; 2,486 mg H₂O

5,066 mg Substanz: 0,410 ml N₂ (25,4° C; 729,5 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

146,9 mg Substanz: 214,0 mg AgCl

Formaldehydbestimmung nach der Oximethode:

109,4 mg Substanz: 3,56 ml 0,1 n NaOH-Lösung

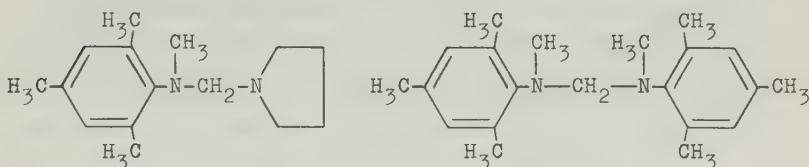
Ber.: C 49,09; H 5,15; Cl 36,22; N 9,54; CH₂O 10,22

Gef.: C 48,80; H 5,23; Cl 36,03; N 8,78; CH₂O 9,75

Nachdem diese Fraktion, die N-Methyl-2,4,6-trichlor-anilino-pyrrolidino-methan (XLII) enthielt, übergegangen war, sank die Siedetemperatur langsam bis auf etwa 50° C ab; es destillierte durch Zersetzung entstandenes Bis-pyrrolidino-methan über⁶⁰⁾, $n_D^{25} : 1,4761$. Als zweites Symmetrisierungsprodukt wurde Bis-(N-methyl-2,4,6-trichlor-anilino)-methan bei 192-193°/0,01 Torr aufgefangen, nachdem die Ölbadtemperatur auf etwa 230° C erhöht worden war. Das Produkt erstarrte sehr schnell im Kühler sowie in der Vorlage und konnte aus Acetonitril umkristallisiert werden; der Schmelzpunkt lag bei 72° C. Der Mischschmelzpunkt mit dem entsprechenden Produkt, das bei der Symmetrisierung von XL entstanden war, ergab keine Depression.

60) N.J. PUTOCHIN, Chem. Ber. 55, 2749 (1922)

Symmetrisierung von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-pyrrolidino-methan (XLIII) in Bis-(N-methyl-2,4,6-trimethylanilino)-methan (XLIV) und Bis-pyrrolidino-methan



5,38 g N-(N'-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen)-pyrrolidinium-chlorid (XXXVIII) (0,02 Mol) wurden in 20-prozent. Natriumcarbonatlösung gegeben, die mit Äther überschichtet war. Nach dreimaligem Ausschütteln wurden die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Sodann wurde filtriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückgebliebene, schwach bräunlich gefärbte Öl der Destillation im Feinvakuum unterworfen. Die erste Fraktion ergab 1,2 g (26% d. Theorie) eines farblosen, wasserklaren Öls.

Sdp._{0,01} : 78-79° C $n_D^{21} = 1,5253$

Analyse: C₁₅H₂₄N₂ (232,36)

2,588 mg Substanz: 7,348 mg CO₂; 2,414 mg H₂O

2,963 mg Substanz: 0,327 ml N₂ (26,4° C; 726,5 Torr)

Formaldehydbestimmung nach der Oximethode:

101,0 mg Substanz: 4,22 ml 0,1 n NaOH-Lösung

Ber.: C 77,53; H 10,41; N 12,06; CH₂O 12,91

Gef.: C 77,48; H 10,44; N 12,03; CH₂O 12,52

N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-pyrrolidino-methan ist gegenüber Hitze unbeständig. Nachdem die erste Fraktion aufgefangen war, begann die Siedetemperatur infolge längerer Einwirkung höherer Temperatur und dadurch

bedingte Zersetzung bis auf etwa 50° C abzusinken; es ging dann nur noch Bis-pyrrolidino-methan⁶⁰⁾ über (n_D^{23} : 1,4763), das später auch in der Kältefalle nachgewiesen wurde. Beim Aufheizen des Ölbadess auf etwa 200° C wurde zwischen 154-156°/10⁻² Torr eine schwach bräunlich gefärbte Flüssigkeit aufgefangen, die teilweise bereits im Kühlrohr erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril schmolz die Substanz bei 60-61° C.

Analyse: $C_{21}H_{30}N_2$ (310,47)

3,113 mg Substanz: 9,159 mg CO₂; 2,647 mg H₂O

2,511 mg Substanz: 0,211 ml N₂ (26,3° C; 723 Torr)

Formaldehydbestimmung nach der Oximmethode:

153,3 mg Substanz: 4,88 ml 0,1 n NaOH-Lösung

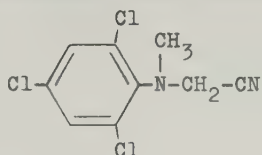
Ber.: C 81,23; H 9,74; N 9,03; CH₂O 9,66

Gef.: C 80,29; H 9,52; N 9,12; CH₂O 9,52

Versuch zur Kondensation von N-Methyl-2,4,6-trichloranilin mit Formaldehyd

8,4 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilin (0,04 Mol) wurden mit 30 ml Alkohol und 1,6 ml 38-prozent. Formaldehydlösung (0,02 Mol) versetzt. Die Mischung wurde 5 Stunden lang in einem Bombenrohr bei 120° C erhitzt. Nach dem Abkühlen der braunen Flüssigkeit wurden Alkohol und Wasser am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand destillierte bei 145°/19 Torr über. Durch Analysen konnte die aufgefangene Fraktion als N-Methyl-2,4,6-trichloranilin identifiziert werden, das damit quantitativ zurückgewonnen wurde.

N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-acetonitril (XLV)
(nach MANNICH)



In einem mit Rückflußkühler, KPG-Rührer und Gasableitungsrohr versehenen Dreihalskolben wurden 15,8 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilin (0,075 Mol) mit 60 ml Eisessig versetzt und die Mischung auf 15° C abgekühlt. Sodann wurden 2,25 g Paraformaldehyd (0,075 Mol) zugegeben und bei einer Innentemperatur von 15-20° C 5,85 g Kaliumcyanid (0,09 Mol), gelöst in 12 ml Wasser, unter kräftigem Rühren zutropfen gelassen. Anschließend wurde 4 Stunden im Wasserbad von 30° C und 2 weitere Stunden bei 50° C erwärmt. Nach beendeter Reaktion hatten sich 2 Schichten gebildet, die vollkommen klar waren. Der Eisessig wurde abgedampft und der Rückstand, aus dem überschüssiges Kaliumcyanid und bei der Umsetzung entstandenes Kaliumacetat auskristallisiert waren, zunächst mehrmals mit Wasser gewaschen und dann mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat wurde filtriert, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das entstandene Öl im Vakuum destilliert. Nach einem größeren Vorlauf destillierte bei 177°/13 Torr die Hauptmenge über.

Ausbeute: 13,8 g (73% d. Theorie) einer farblosen, viskosen Flüssigkeit, die einen schwach stechenden Geruch aufwies.

Analyse: C₉H₇Cl₃N₂ (249,53)

6,672 mg Substanz: 10,567 mg CO₂; 1,746 mg H₂O

4,428 mg Substanz: 0,454 ml N₂ (29,1° C; 732,5 Torr)

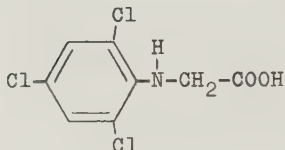
Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

181,1 mg Substanz: 309,7 mg AgCl

Ber.: C 43,32; H 2,82; Cl 42,63; N 11,23

Gef.: C 43,18; H 2,93; Cl 42,30; N 11,16

N-2,4,6-Trichlorphenyl-glycin (XLVI)



In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 2,55 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-acetonitril (XLV) (0,01 Mol) mit 20 ml konzentrierter Salzsäure sowie 3 ml Eisessig versetzt und 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurden die entstandenen Kristalle abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert.

Schmp.: 179° C

Ausbeute: 2,1 g (82% d. Theorie) feine, farblose Nadeln, die in Wasser wenig löslich sind. Dagegen tritt in heißer Salzsäure oder heißer Natronlauge Lösung ein.

Analysen: $C_8H_6Cl_3NO_2$ (254,51)

5,013 mg Substanz: 6,975 mg CO₂; 1,055 mg H₂O

4,915 mg Substanz: 0,244 ml N₂ (29,0° C; 727,5 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

57,4 mg Substanz: 96,3 mg AgCl

Ber.: C 37,75; H 2,37; Cl 41,80; N 5,50

Gef.: C 37,97; H 2,36; Cl 41,50; N 5,37

Spaltung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-
methan (XL) mit Benzoylchlorid

Es wurde in einer Spezialschliffapparatur gearbeitet, die es gestattete, die Umsetzung unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit auszuführen und die entstehenden Produkte unter trockenem Stickstoff abzusaugen sowie zu isolieren. Zu Beginn wurde die Apparatur abgeflammt, evakuiert und mit Stickstoff gefüllt, der über mehrere Trockentürme geleitet worden war. In den Reaktionskolben, der mit KPG-Rührer, Tropftrichter und CaCl_2 -Rohr versehen war, wurde eine Lösung von 3,1 g frisch hergestelltem N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL) (0,01 Mol) in 25 ml absolutem Äther gegeben und anschließend unter Rühren mit einer ätherischen Lösung von 1,55 g Benzoylchlorid (0,011 Mol) tropfenweise versetzt. Das Säurechlorid war kurz zuvor in einer Stickstoffatmosphäre destilliert worden. Die Reaktionsmischung begann sich sofort zu trüben, und nach beendeter Zugabe hatte sich ein farbloser, kristalliner Niederschlag gebildet, der in geschlossener Apparatur auf eine Saugfritte gebracht wurde. Nach häufigem, gutem Auswaschen mit Äther wurden die Kristalle in einen Trockenkolben überführt und bei 35°C an der Ölpumpe getrocknet.

Es wurden 1,4 g Rohsubstanz erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril bei 160°C schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe N-(N'-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen)-piperidiniumchlorid (XXXV) zeigte keine Depression. Auch die ermittelten Analysenwerte stimmten genau auf diese Substanz.

Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_2$ (344,12)

3,387 mg Substanz: 5,635 mg CO_2 ; 1,567 mg H_2O

3,103 mg Substanz: 0,239 ml N_2 ($25,2^\circ \text{C}$; 718 Torr)

Chloridbestimmung nach VOLHARD:

108,0 mg Substanz: 3,10 ml 0,1 n AgNO_3 -Lösung
Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

106,2 mg Substanz: 178,1 mg AgCl
Ber.: C 45,37; H 5,27; Cl (Ges.) 41,22; N 8,14
Gef.: C 45,40; H 5,18; Cl (Ges.) 41,45; N 8,33
Ber.: Cl (Ion.) 10,31
Gef.: Cl (Ion.) 10,18

Die nach dem Absaugen der Kristalle erhaltene Lösung schied nach kurzem Stehenlassen in Stickstoffatmosphäre wiederum einen weißen, voluminösen Niederschlag ab. Eine Probe davon begann nach viermaligem Waschen mit absolutem Äther an der Luft schnell nach Formaldehyd zu riechen. Daher wurde der gesamte Niederschlag auf einer Fritte gesammelt und durch Waschen mit Äther von überschüssigem Benzoylchlorid befreit. Die noch ätherfeuchte Substanz wurde sofort mit einem Überschuß an frisch destilliertem N,N-Dimethylanilin versetzt. Nach kräftigem Umschütteln trat unter schwacher Erwärmung Lösung ein; das verschlossene Gefäß wurde 24 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dieser Zeit hatten sich farblose kleine Kristallnadeln am Boden des Kölbchens gebildet. Es wurde abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert; der Schmelzpunkt ergab 208°C . Ein Gemisch mit authentischem N-(p-Dimethylaminobenzyl)-piperidinium-chlorid (IL), das aus N-Chlormethylpiperidin und N,N-Dimethylanilin dargestellt wurde, schmolz ebenfalls bei 208°C .

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ (254,80)

4,054 mg Substanz: 9,787 mg CO_2 ; 3,322 mg H_2O

3,744 mg Substanz: 0,385 ml N_2 ($25,6^\circ \text{C}$; 729 Torr)

Chloridbestimmung nach VOLHARD:

135,0 mg Substanz: 5,30 ml 0,1 n AgNO_3 -Lösung

Ber.: C 65,99; H 9,10; Cl 13,91; N 11,00

Gef.: C 65,88; H 9,17; Cl 13,96; N 11,27

Die Mutterlauge, aus der N-Chlormethyl-piperidin ausgefallen war, wurde vom Lösungsmittel befreit. Es blieb ein zähflüssiges, braunes Öl zurück, das intensiv nach überschüssigem Benzoylchlorid roch. Nach zweitägigem Stehenlassen im Kühlschrank war die Substanz auskristallisiert, die nun auf einen Tonteller gepreßt werden konnte. Es wurden 1,1 g Rohprodukt erhalten, das, aus Ligroin umkristallisiert, lange, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 83°C ergab und als N,N-Methyl-2,4,6-trichlorphenyl-benzamid (L) identifiziert wurde.

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}$ (314,60)

5,287 mg Substanz: 10,349 mg CO_2 ; 1,464 mg H_2O

5,073 mg Substanz: 0,201 ml N_2 ($25,5^{\circ}\text{C}$; 742 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

148,5 mg Substanz: 198,3 mg AgCl

Ber.: C 53,45; H 3,20; Cl 33,81; N 4,45

Gef.: C 53,42; H 3,10; Cl 33,03; N 4,42

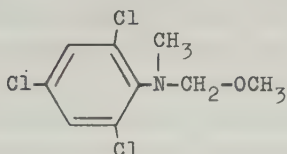
Spaltung von Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) mit Benzoylchlorid

Die Umsetzung wurde in einer Spezialschliffapparat vorgenommen, die zu Beginn abgeflammt, evakuiert und mit trockenem Stickstoff gefüllt worden war. Eine ätherische Lösung von 4,33 g Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) (0,01 Mol) wurde in einen Reaktionskolben gegeben, der mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Trockenrohr versehen war. Anschließend wurde tropfenweise unter Rühren mit einer ätherischen Lösung von 1,55 g frisch destilliertem Benzoylchlorid (0,011 Mol)

versetzt. Als nach 1 Stunde die Lösung klar geblieben war, wurde im Vakuum eingeengt. Durch das Vorschalten von Trockentürmen wurde wiederum dafür Sorge getragen, daß Feuchtigkeit von außen soweit als möglich ausgeschaltet werden konnte. Es hinterblieb eine viskose, hellgelbe Flüssigkeit, die neben dem Geruch von Benzoylchlorid auch den von Formaldehyd aufwies. Von dem Gemisch wurde sofort ein IR-Spektrum aufgenommen. Um das zweite Spaltungsprodukt zu fassen, wurde das Substanzgemisch mit Wasser versetzt und schwach erhitzt, um überschüssiges Benzoylchlorid zu verseifen. Nach dem Erkalten wurde mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten Auszüge getrocknet und eingedampft. Der aus Ligroin umkristallisierte Rückstand ergab 2,4 g (77% d. Theorie) lange, farblose Kristallnadeln vom Schmelzpunkt 83° C. Die Substanz wurde als N,N-Methyl-2,4,6-trichlorphenyl-benzamid (L) identifiziert, welches bereits bei der Spaltung von N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-piperidino-methan (XL) entstanden war. Der Mischschmelzpunkt ergab $82-83^{\circ}$ C.

Abschließend sollte der bei der Hydrolyse des α -halogenierten Amins entstandene Formaldehyd nach der Oximethode bestimmt werden. Daher mußte zunächst die nach dem Extrahieren mit Äther erhaltene wäßrige Lösung mit 1 n NaOH-Lösung gegen Bromphenolblau-Lösung neutralisiert werden. Danach wurden 15 ml einer ebenfalls neutralisierten 1 n Hydroxylamin-hydrochlorid-Lösung zugesetzt. Die acidimetrische Titration ergab einen Verbrauch von 8,93 ml 1 n NaOH-Lösung, was einem Gehalt von 89,3% Formaldehyd entspricht.

N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen-methyläther (LIII)



In einem mit trockenem Stickstoff gefüllten Reaktionskolben wurden 10,5 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilin (0,05 Mol) mit 50 ml Benzol gemischt. Dann wurden 2,42 g Chlormethyl-äther (0,03 Mol) in 10 ml Benzol hinzuge-
setzt. Bereits während des Umschüttelns begann die Reaktion unter Erwärmung einzusetzen. Das Reaktionsge-
misch trübte sich, und am Boden des Gefäßes setzten sich farblose Kristallnadeln von N-Methyl-2,4,6-trichlor-
anilin-hydrochlorid ab, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol einen Schmelzpunkt von 175-176° C ergab. Nach einstündigem Stehenlassen wurden die ausgefallenen Kristalle von der benzolischen Lösung abgetrennt; an-
schließend wurden das Lösungsmittel sowie überschüssiger Chlormethyl-äther im Vakuum abgedampft, wobei wiederum darauf geachtet werden mußte, daß Feuchtigkeit ausge-
schaltet wurde.

Bei der Destillation im Feinvakuum gingen 1,8 g = 28% d. Theorie (berechnet auf 0,025 Mol Amin) einer farblosen, wasserklaren Flüssigkeit über, die an der Luft einen starken Geruch nach Formaldehyd entwickelte.
Sdp._{0,01}: 72-74° C

Analyse: C₉H₁₀Cl₃NO (254,55)

2,113 mg Substanz: 3,391 mg CO₂; 0,716 mg H₂O

6,273 mg Substanz: 0,334 ml N₂ (26,4° C; 736,0 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

155,0 mg Substanz: 260,1 mg AgCl

Formaldehydbestimmung nach der Oximethode:

132,5 mg Substanz: 5,07 ml 0,1nNaOH-Lösung

Ber.: C 42,47; H 3,96; Cl 41,79; N 5,50; CH₂O 11,79

Gef.: C 43,80; H 3,79; Cl 41,52; N 5,87; CH₂O 11,50

Nachdem die erste Fraktion aufgefangen worden war, begann die Siedetemperatur langsam wieder abzusinken, und es destillierten nur noch wenige Tropfen über. Daraufhin wurde die Ölbadtemperatur langsam auf etwa 220° C erhöht, und bei 190°/10⁻²Torr gingen 2,9 g einer klaren, viskosen Flüssigkeit über, die teilweise schon im Kühler erstarrte. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril schmolz die Substanz bei 72° C. Durch Mischschmelzpunkt und Analysen konnten die erhaltenen Kristalle als Bis-(N-methyl-2,4,6-trichloranilino)-methan (XLI) identifiziert werden.

Analyse: C₁₅H₁₂Cl₆N₂ (433,00)

3,872 mg Substanz: 5,945 mg CO₂; 0,983 mg H₂O

3,040 mg Substanz: 0,177 ml N₂ (29,3° C; 739 Torr)

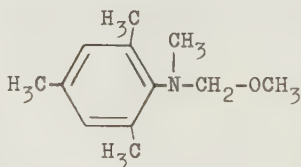
Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

94,0 mg Substanz: 185,2 mg AgCl

Ber.: C 41,61; H 2,79; N 6,47; Cl 49,13

Gef.: C 41,90; H 2,84; N 6,39; Cl 48,78

N-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen-methyläther (LIV)



7,5 g N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin (0,05 Mol)
wurden unter trockenem Stickstoff mit 50 ml Benzol ver-

setzt, und anschließend wurde eine Lösung von 2,42 g Chlormethyl-äther (0,03 Mol) in 10 ml Benzol hinzugegeben. Nach dem Umschütteln begannen innerhalb weniger Minuten unter Selbsterwärmung farblose, plattenförmige Kristalle von N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin-hydrochlorid auszufallen. Diese wurden nach einstündigem Stehenlassen unter trockenem Stickstoff abgesaugt und ergaben nach dem Trocknen einen Schmelzpunkt von 235-237° C. Aus der Mutterlauge wurde das Benzol unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit abdestilliert, und im Feinvakuum ging eine farblose Flüssigkeit beim Sdp._{0,01}: 52° C über, die an der Luft stark nach Formaldehyd zu riechen begann, wobei Zersetzung eintrat.

Ausbeute: 3,5 g = 72% d. Theorie (berechnet auf 0,025 Mol Amin)

$$n_D^{23}: 1,5263$$

Analyse: C₁₂H₁₉NO (193,28)

3,233 mg Substanz: 8,793 mg CO₂; 2,808 mg H₂O

3,275 mg Substanz: 0,235 ml N₂ (29,4° C; 734,5 Torr)

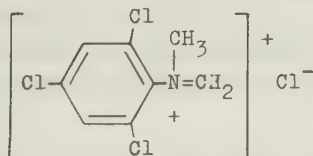
Formaldehydbestimmung nach der Oximethode:

72,0 mg Substanz: 3,72 ml 0,1 n NaOH-Lösung

Ber.: C 74,57; H 9,91; N 7,25; CH₂O 15,54

Gef.: C 74,22; H 9,72; N 7,83; CH₂O 14,92

N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI)



Eine Spezialschliffapparatur, die es erlaubte, unter Ausschluß von Feuchtigkeit zu arbeiten, wurde mehrere

Male abgeflammt, evakuiert und mit trockenem Stickstoff gefüllt. Daraufhin wurde eine ätherische Lösung von 2,55 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen-methyläther (LIII) (0,01 Mol) in den Reaktionskolben übergeführt und tropfenweise unter häufigem Umschwenken mit einer Lösung von 0,86 g Acetylchlorid (0,011 Mol) in 10 ml absolutem Äther versetzt. Nach einstündigem Stehenlassen wurde der Äther im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, wobei das Zwischenschalten einer Trockenkolonne notwendig war. Das Destillat, das auch den bei der Spaltung entstandenen Essigsäure-methylester und überschüssiges Acetylchlorid enthalten mußte, wurde in einer Kältefalle aufgefangen, die in ein Kältegemisch Trockeneis/Methanol eintauchte. Die nach der Destillation zurückgebliebene, viskose Flüssigkeit erstarrte bald zu einer weißen, halbfesten Substanz und konnte auch nach einstündigem Trocknen an der Ölpumpe (Badtemperatur: 40° C) nicht zur Kristallisation gebracht werden.

Analyse: $C_8H_7Cl_4N$ (258,97)

Formaldehydbestimmung nach der Oximmethode:

149,6 mg Substanz: 5,34 ml 0,1 n NaOH-Lösung

Ber.: CH_2O 11,59

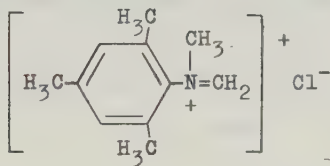
Gef.: CH_2O 10,71

An der Luft zersetzt sich die Substanz schnell; es tritt sofort starker Geruch nach Formaldehyd auf, und nach längerem Stehenlassen hatten sich Kristalle gebildet, die bei 174-176° C schmolzen und als N-Methyl-2,4,6-trichloranilin-hydrochlorid identifiziert wurden, das bei der Zersetzung durch Luftfeuchtigkeit entstanden war.

Zur Identifizierung des Essigsäure-methylesters wurde zunächst die ätherische Lösung mit festem Natriumcarbonat versetzt und häufig umgeschüttelt, um über-

schüssiges Acetylchlorid zu zerstören. Das Filtrat ergab jedoch, über eine Kolonne destilliert, keine einheitlichen Fraktionen. Daher wurde der Ester gaschromatographisch nachgewiesen.

N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethylphenyl-amin (LV)



3,86 g N-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylenmethyläther (0,02 Mol) wurden in 20 ml absolutem Äther gelöst und, entsprechend der Spaltung von LIII, mit einer ätherischen Lösung von 1,73 g Acetylchlorid (0,022 Mol) versetzt, wobei wiederum keine Ausfällung eintrat. Nach einer Stunde wurden Äther, überschüssiges Acetylchlorid und entstandener Essigsäure-methylester im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, indem wiederum ein Trockenturm zwecks Feuchtigkeitsausschlusses zwischengeschaltet worden war. Es hinterblieb ein dickflüssiges, farbloses Öl, das erst nach längerem Stehen zu einer weißen, halb-festen Substanz erstarrte, jedoch auch nach ausgiebigem Trocknen an der Ölpumpe nicht kristallin wurde.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}$ (197,70)

Formaldehydbestimmung nach der Oximmethode:

98,9 mg Substanz: 4,40 ml 0,1 n NaOH-Lösung

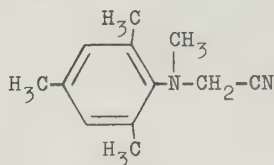
Ber.: CH_2O 15,18

Gef.: CH_2O 13,36

Beim Öffnen des Reaktionsgefäßes konnte sofort intensiver Geruch nach Formaldehyd wahrgenommen werden. Aus

der ätherischen Lösung hatten sich nach einstündigem Aufbewahren Kristalle ausgeschieden, die als N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin-hydrochlorid analysiert werden konnten. Der Essigsäure-methylester konnte wieder, wie oben beschrieben, nachgewiesen werden.

N-Methyl-2,4,6-trimethylanilino-acetonitril (LVIII)



Der aus 12,0 g N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin (0,08 Mol) und 4,83 g Chlormethyl-äther (0,06 Mol) dargestellte N-Methyl-2,4,6-trimethylanilinomethylen-methyl-äther (LIV) wurde unter den Bedingungen, wie sie für α -halogenierte, aromatische Amine beschrieben worden sind, mit 3,9 g Acetylchlorid (0,05 Mol) in 50 ml absolutem Äther versetzt. Nach einstündigem Stehenlassen wurden die flüchtigen Substanzen im Vakuum entfernt und die zurückbleibende, viskose Flüssigkeit sofort mit überschüssiger, wasserfreier Blausäure bei etwa 5° C zur Reaktion gebracht, wobei die Lösung zu sieden begann. Sodann ließ ich die Blausäure verdampfen und ätherte den sirupösen Rückstand nach dem Alkalisieren mehrmals aus. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Feinvakuum destilliert. Nach einem größeren Vorlauf ging bei 75-76°/0,05 Torr eine wasserklare, viskose Flüssigkeit über. Bei der Redestillation erhielt ich eine Fraktion beim Siedepunkt 76°/0,05 Torr.

Ausbeute: 1,6 g = 22% d. Theorie (berechnet auf 0,04 Mol
N-Methyl-2,4,6-trimethylanilin)

Analyse: $C_{12}H_{16}N_2$ (188,26)

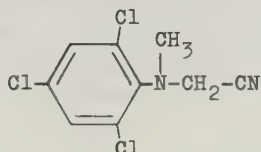
3,469 mg Substanz: 9,566 mg CO_2 ; 2,653 mg H_2O

3,305 mg Substanz: 0,427 ml N_2 (28,4° C; 729 Torr)

Ber.: C 76,55; H 8,57; N 14,88

Gef.: C 75,25; H 8,56; N 14,04

N-Methyl-2,4,6-trichloranilino-acetonitril (XLV)



16,8 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilin (0,08 Mol) wurden in 100 ml absolutem Benzol mit 4,83 g Chlormethyl-äther (0,06 Mol) umgesetzt. Der so gewonnene N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen-methyläther (LIII) wurde wegen seines thermolabilen Verhaltens nicht destilliert, sondern nach dem Abdampfen des Benzols sowie des überschüssigen Chlormethyl-äthers sofort mit 3,9 g Acetylchlorid (0,05 Mol) in 50 ml Äther gespalten. Bei allen diesen Operationen mußte auf jeden möglichen Ausschluß von Feuchtigkeit geachtet werden. Nach einer Stunde wurde im Vakuum abgedampft, indem ein Trockenturm aus $P_2O_5/CaCl_2$ vorgeschaltet wurde. Es blieb eine bräunliche, viskose Flüssigkeit zurück, die sofort bei 5° C mit überschüssiger, wasserfreier Blausäure versetzt wurde. Es trat Reaktion unter Sieden der Lösung ein. Nach halbstündigem Stehenlassen wurde überschüssige

Blausäure entfernt, mit verdünnter Natronlauge versetzt, mehrmals ausgeäthert und die vereinigten Auszüge über Kaliumcarbonat getrocknet. Alsdann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das zurückbleibende Öl im Feinvakuum fraktioniert. Nach einem Vorlauf, der hauptsächlich sekundäres Amin enthielt, destillierten 3,3 g (33% d. Theorie) eines farblosen Öls zwischen $98-101^{\circ}/0,05$ Torr über, aus dem über Nacht Kristalle ausgefallen waren. Deswegen wurde das Gemisch eine Woche lang im Kühlschrank aufbewahrt, und danach konnten etwa 300 mg farblose Kristalle isoliert werden, die, aus Acetonitril umkristallisiert, bei 84° C schmolzen. Das Öl wurde einer Redestillation unterworfen; von der bei $101^{\circ}/0,05$ Torr aufgefangenen Fraktion wurden Analysen gemacht.

Analyse: $C_9H_7Cl_3N_2$ (249,53)

3,840 mg Substanz: 6,102 mg CO_2 ; 1,023 mg H_2O

2,655 mg Substanz: 0,231 ml N_2 ($26,4^{\circ}$ C; 730 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

123,0 mg Substanz: 209,7 mg AgCl

Ber.: C 43,32; H 2,82; Cl 42,63; N 11,23

Gef.: C 43,36; H 2,98; Cl 42,17; N 9,52

Von dem aus Acetonitril umkristallisierten Produkt wurde eine Molekulargewichtsbestimmung im Dampfdruckosmometer durchgeführt. Der ermittelte Wert lag bei 237. Auf Grund der Analysenergebnisse konnte die Summenformel $C_9H_8Cl_3NO$ (252,53) aufgestellt werden.

Analyse: $C_9H_8Cl_3NO$ (252,53)

4,987 mg Substanz: 7,875 mg CO_2 ; 1,470 mg H_2O

3,268 mg Substanz: 0,169 ml N_2 (26° C; 726 Torr)

6,723 mg Substanz: 11,21 mg AgCl

2,980 mg Substanz: 0,596 mg J

Ber.: C 42,80; H 3,19; Cl 42,12; N 5,55; O 6,33

Gef.: C 43,11; H 3,30; Cl 41,21; N 5,64; O 6,30

Umsetzung von N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-
amin (LI) mit Dimethylanilin

12,6 g N-Methyl-2,4,6-trichloranilin (0,06 Mol) in 100 ml absolutem Benzol wurden in einen mit trockenem Stickstoff gefüllten Dreihalskolben gegeben und mit 3,2 g Chlormethyl-äther (0,04 Mol) zu N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen-methyläther (LIII) umgesetzt, wie es auf S. 117 beschrieben wurde. Wegen der Gefahr der Zersetzung während der Destillation wurde das nach dem Entfernen des Benzols und des überschüssigen Chlormethyl-äthers im Vakuum erhaltene Rohprodukt sofort mit 3,1 g Acetylchlorid (0,04 Mol) gespalten. Es mußte bei allen Operationen auf Ausschluß von Feuchtigkeit geachtet werden, da das entstehende N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin äußerst hydrolyseempfindlich ist. Zum Abfangen dieses Spaltungsprodukts waren dem N-Methyl-2,4,6-trichloranilinomethylen-methyläther (LIII) in 50 ml absolutem Äther sofort 12,1 g frisch destilliertes N,N-Dimethylanilin (0,01 Mol) zugegeben worden. Während des Hinzutropfens des Acetylchlorids bildete sich gleich anfangs eine milchige Trübung, und nach 24-stündigem Stehenlassen hatten sich nadelförmige Kristalle am Boden des Gefäßes angesammelt, die als N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid identifiziert werden konnten. Daher wurde der Kolbeninhalt mit verdünnter Natronlauge versetzt, mehrmals ausgeäthert und die Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde im Feinvakuum fraktioniert. Zunächst

destillierte überschüssiges N,N-Dimethylanilin als Vorlauf über. Alsdann wurde eine Fraktion bei 123-124°/0,05 Torr aufgefangen, während der größere Teil bei 142-143°/0,05 Torr überging. Beide Flüssigkeiten waren sehr viskos und von bräunlicher Farbe. Auch nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank trat keine Kristallisation ein. Im Destillationskolben blieb ein zähflüssiges Produkt zurück, das nicht mehr übergetrieben werden konnte.

Analyse: $C_{16}H_{17}Cl_3N_2$ (343,68) (Fraktion 123-124° C)

2,721 mg Substanz: 5,673 mg CO_2 ; 1,284 mg H_2O

4,560 mg Substanz: 0,306 ml N_2 (29,4° C; 737,5 Torr)

Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

148,6 mg Substanz: 184,0 mg AgCl

Ber.: C 55,91; H 4,99; Cl 30,95; N 8,15

Gef.: C 56,89; H 5,28; Cl 30,65; N 7,35

Analyse: $C_{24}H_{23}Cl_6N_3$ (566,19) (Fraktion 142-143° C)

3,986 mg Substanz: 7,769 mg CO_2 ; 1,469 mg H_2O

5,100 mg Substanz: 0,319 ml N_2 (26,2° C; 740 Torr)

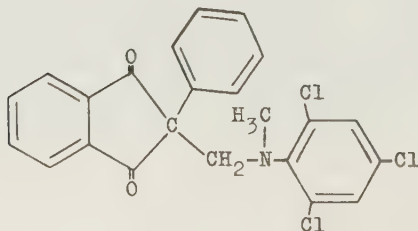
Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

130,0 mg Substanz: 201,3 mg AgCl

Ber.: C 50,91; H 4,10; Cl 37,58; N 7,42

Gef.: C 53,19; H 4,12; Cl 38,28; N 6,95

1,3-Dioxo-2,2-phenyl-(N-methyl-2',4',6'-trichloranilino-
methylen)-hydrinden (LXI)



4,9 g 1,3-Dioxo-2-phenyl-hydrinden-Natrium⁵⁸⁾
(0,02 Mol), gelöst in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran,
wurden mit einer ätherischen Lösung von 3,9 g N-Chlor-
methyl-methyl-2,4,6-trichlorphenyl-amin (LI) (0,015 Mol)
versetzt. Nach kräftigem Schütteln wurde zwei Stunden
lang bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend
von ausgefallenem Natriumchlorid abfiltriert. Das
Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt.
Als der sirupöse Rückstand nach mehrtägigem Aufbewahren
im Kühlschrank nicht zur Kristallisation gebracht werden
konnte, gab ich die Lösung in Methylenchlorid über eine
Säule von neutralem Aluminiumoxid "WOELM". Nach dem
Eindampfen begannen sich recht bald Kristallnadeln zu
bilden. Diese wurden auf einer Fritte gesammelt und
aus Methanol umkristallisiert. Schmp.: 102° C
Ausbeute: 2,3 g (34% d. Theorie)

Analyse: $C_{23}H_{16}Cl_3NO_2$ (444,74)

4,350 mg Substanz: 9,845 mg CO_2 ; 1,382 mg H_2O

4,538 mg Substanz: 0,128 ml N_2 (28,7° C; 731 Torr)

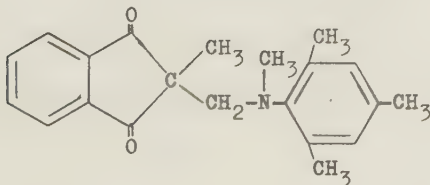
Gesamtchlorbestimmung in der Parrbombe:

128,4 mg Substanz: 125,3 mg AgCl

Ber.: C 62,11; H 3,62; Cl 23,92; N 3,15

Gef.: C 61,76; H 3,56; Cl 24,13; N 3,06

1,3-Dioxo-2,2-methyl-(N-methyl-2',4',6'-trimethyl-
anilinomethylen)-hydrinden (LXII)



Zu einer Lösung von 3,64 g 1,3-Dioxo-2-methylhydrinden-Natrium⁶¹⁾ (0,02 Mol) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 3,0 g N-Chlormethyl-methyl-2,4,6-trimethylphenyl-amin (LV) (0,015 Mol), gelöst in wenig Äther, hinzugegeben. Es wurde gut durchgeschüttelt, zwei Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde mit verdünnter Natronlauge versetzt, die Base in Äther aufgenommen und die vereinigten Auszüge über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieb ein viskoser Rückstand, der nach einwöchigem Aufbewahren im Kühlschrank kristallin erstarrte. Die Substanz wurde auf einen Tonteller gepreßt und anschließend aus Methanol umkristallisiert. Schmp.: 118-119° C
Ausbeute: 1,2 g (25% d. Theorie) hellgelbe Kristalle
Analyse: $C_{21}H_{23}NO_2$ (321,40)

3,975 mg Substanz: 11,403 mg CO_2 ; 2,508 mg H_2O

5,638 mg Substanz: 0,211 ml N_2 (23,3°C; 743 Torr)

Ber.: C 78,47; H 7,21; N 4,36

Gef.: C 78,28; H 7,06; N 4,21

61) W. WISLICENUS u. A. KÖTZLE, Liebigs Ann. Chem. 252, 80 (1889)

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität zu Marburg auf Anregung sowie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme, dem ich an dieser Stelle für seine stets wohlwollende Hilfe und großzügige Unterstützung sehr danken möchte.

Lebenslauf

Ich, Dietrich Eichler, wurde am 2. Januar 1937 als Sohn des Apothekers Dr. Carl Eichler und seiner Ehefrau Ilse, geb. Funk, in Neustrelitz/Meckl. geboren. 1943 wurde ich in Goldberg/Meckl. eingeschult. Nach dem Verlassen der Heimat besuchte ich die Oberschule für Jungen in Rendsburg/Holst. sowie das Gymnasium in Marne/Holst., an dem ich im März 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Die zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich in der Kgl. priv. Apotheke Schönberg/Holst. bei Herrn Apotheker Prof. Dr. F. Neuwald, während ich anschließend in die Adler-Apotheke Pinneberg zu Herrn Apotheker A. Schoenemann überwechselte. Das letzte halbe Jahr meiner Lehrzeit verbrachte ich bei meinem ersten Lehrchef, der inzwischen die Apotheke am Bleek in Bad Bramstedt eröffnet hatte.

Nachdem ich die Pharmazeutische Vorprüfung im März 1959 in Kiel bestanden hatte, begann ich im Sommersemester 1959 das Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität in Marburg. Dort legte ich im März 1962 die Pharmazeutische Staatsprüfung ab. Im Mai 1963 erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Seit Anfang 1962 arbeitete ich an meiner Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Böhme am Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität, wo ich seit Mai 1965 die Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle innehave.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Büsing, Dimroth, Drawert, Eiden, Kessler, Kreutzkamp, Mahr, Musso, Schmid, Schmitz, v. Stosch, Walcher, Zinner.

